

**Synthese von Dihydropyridinderivaten  
für die biologische Profilierung**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium  
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von M. Sc. Richard Nohl

geboren am 22. Oktober 1985 in Altdorf bei Nürnberg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Hans-Dieter Arndt / FSU Jena
2. Prof. Dr. Gerhard K. E. Scriba / FSU Jena

Tag der Verteidigung: 19. Oktober 2018

# Inhalt

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>2</b>
1.1. Verlauf des kanonischen Notch-Signalwegs	5
1.2. Bisherige therapeutische Ansätze	7
1.2.1. Monoklonale Antikörper	7
1.2.2. Notch-Köder	8
1.2.3. $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren	9
1.3. Dihydropyridine als neue Wirkstoffklasse zur Inhibierung des Notch-Signalwegs	11
1.4. Vorgehen zur Entwicklung neuer Wirkstoffe	15
1.5. Möglichkeiten der 1,4-Dihydropyridin-Synthese	17
1.6. Bisherige Erkenntnisse zum Mechanismus der Hantzschen Dihydropyridin-Synthese	22
1.7. Konformations- und Konfigurationsabhängigkeit der pharmakologischen Aktivität von Dihydropyridinen	29
1.8. Methoden zur Anreicherung der enantiomerenreinen Dihydropyridine	32
1.8.1. Trennung der Enantiomere durch diastereomere Salze	32
1.8.2. Trennung der Enantiomere durch diastereomere Ester	33
1.8.3. Chromatografische Enantiomerentrennung	34
1.8.4. Enantioselektive Dihydropyridin-Synthese	34
1.8.4.1. Strategien der kovalenten Organokatalyse	35
1.8.4.2. Strategien der nicht-kovalenten Organokatalyse	37
1.9. Ziele der Arbeit	39
1.9.1. Betrachtung des Mechanismus der 4-Komponentenreaktion	39
1.9.2. Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen für eine effiziente Dihydropyridin-Synthese	41
1.9.3. Synthese der Dihydropyridin-Substanzbibliothek	42
1.9.4. Enantiomerentrennung und enantioselektive Dihydropyridin-Synthese	43
1.9.5. Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Erstellung eines Pharmakophors	44
1.9.6. Strategien und Perspektiven zur Fortsetzung der Arbeit	45
<b>2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b>	<b>47</b>
2.1. Untersuchungen zum Mechanismus der gekreuzten Dihydropyridin-Synthese	47
2.1.1. Mechanistische Betrachtungen unter Verwendung zyklischer 1,3-Diketone mit C <sub>6</sub> -Ringgrößen	48
2.1.1.1. Zerlegung der Reaktion in Elementarschritte	48
2.1.1.1.1. Pfad I	50
2.1.1.1.2. Pfad II	51
2.1.1.1.3. Pfad III	68

2.1.1.1.4. Pfad IV	69
2.1.1.1.5. Pfad V	74
2.1.1.1.6. Zusammenfassung	81
2.1.1.2. Betrachtung der 4KR durch NMR-Reaktionsverfolgung	85
2.1.2. Gekreuzte Dihydropyridin-Synthese unter Verwendung linearer und zyklischer $\beta$ -Diketone mit C <sub>7</sub> -Ringgrößen	98
<b>2.2. Experimente zur Verbesserung der Ausbeute der 4KR</b>	<b>107</b>
2.2.1. Einfluss der Reaktionstemperatur	107
2.2.2. Einfluss des Lösungsmittels	108
2.2.3. Einfluss des Lewis-sauren Katalysators Ytterbiumtriflat	110
2.2.4. pH-Abhängigkeit der 4KR	114
2.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse	116
<b>2.3. Struktur-Wirkungsbeziehungen</b>	<b>118</b>
2.3.1. Biologische Testierung	118
2.3.2. Bioaktivität der Dihydropyridine aus variierenden 1,3-Diketon-Komponenten	122
2.3.3. Bioaktivität der Dihydropyridine mit Variationen am N-Atom	151
2.3.4. Bioaktivität der Dihydropyridine aus variierenden $\beta$ -Ketoester-Komponenten	157
2.3.4.1. Varianten des Carboxylsubstituenten	158
2.3.4.1.1. Lineare und verzweigte Ester	158
2.3.4.1.2. Zyklische Ester	160
2.3.4.1.3. Amide	165
2.3.4.1.4. Heterozyklische und substituierte Ester	167
2.3.4.1.5. Varianten der Methylgruppe	171
2.3.5. Variation aromatischer Substituenten	179
2.3.5.1. Untersuchung des elektronischen Einflusses der NO <sub>2</sub> -Gruppe	182
2.3.5.2. Substitution der NO <sub>2</sub> -Gruppe durch H-Brücken-Donoren	183
2.3.5.3. Derivate mit literaturbekannten Bioisosteren	187
2.3.5.4. Derivate aus heterozyklischen Aldehyden	191
2.3.5.5. Untersuchung potenzieller Metabolite des 4-Nitrophenylrests	193
2.3.5.6. Derivate mit 5-Ring-Analoga	198
2.3.6. Kombinierte Dihydropyridin-Synthese	203
2.3.7. Bioaktivität enantiomerenreiner Dihydropyridine	209
2.3.7.1. Trennung der Enantiomere des Dihydropyridins <b>FLI-06</b>	209
2.3.7.2. Ermittlung der Konfiguration	212
2.3.7.3. Versuche zur enantioselektiven Synthese	216
2.3.7.4. Bioaktivität weiterer enantiomerenreiner Verbindungen	221
2.3.8. Entwicklung von Dihydropyridinsonden	226
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</b>	<b>240</b>
<b>4. AUSBLICK</b>	<b>243</b>
<b>5. EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>244</b>
5.1. Geräte und Verfahren	244
5.2. Lösungsmittel und Reagenzien	247
5.2.1. Darstellung der $\beta$ -Ketoester und $\beta$ -Ketoamide	254



5.2.2.	Darstellung der 1,3-Diketone	274
5.2.3.	Darstellung der Aldehyde	287
<b>5.3.</b>	<b>Dihydropyridin-Synthesen</b>	<b>293</b>
5.3.1.	Allgemeine Zuordnung chemischer Verschiebungen am Beispiel des Dihydropyridins <b>FLI-06</b>	293
5.3.2.	Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung von Dihydropyridinen	294
5.3.3.	Synthese mit variierenden 1,3-Diketon-Komponenten	297
5.3.4.	Synthesen mit Variationen am <i>N</i> -Atom	317
5.3.5.	Synthesen der Derivate mit variierenden $\beta$ -Ketoestern und $\beta$ -Ketoamiden	319
5.3.5.1.	Synthese der Variationen des Carboxylsubstituenten	319
5.3.5.2.	Synthese der Variationen der Seitenkette	344
5.3.6.	Synthese mit variierenden Aldehyden	362
5.3.7.	Kombinierte Dihydropyridin-Synthese	402
5.3.8.	Darstellung molekularer Sonden	431
<b>5.4.</b>	<b>Weitere Synthesen und Zwischenverbindungen</b>	<b>439</b>
<b>6.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>458</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATUR UND QUELLEN</b>	<b>462</b>
<b>8.</b>	<b>SPEKTREN</b>	<b>471</b>
<b>9.</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>619</b>
<b>10.</b>	<b>SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG</b>	<b>621</b>

*„Wege entstehen dadurch, dass man sie geht.“*

Franz Kafka (1883-1924)

## 1. Einleitung

Krebs, eine Krankheit mit vielen Erscheinungsformen, ist mit 7.6 Millionen Todesfällen (13%) im Jahr die zweithäufigste Todesursache weltweit. Die häufigste letale Krebsform bei Frauen ist Brustkrebs (14%), bei Männern Lungenkrebs (23%).<sup>[1]</sup>

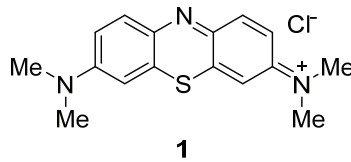
Die generelle Zunahme der Krebserkrankungen in der Statistik ist einerseits auf den Anstieg der Risikofaktoren wie Übergewicht und Rauchen zurückzuführen, andererseits auf den wachsenden Anteil der immer älter werdenden Bevölkerung.<sup>[2]</sup>

Klassisch therapiert man Tumoren oder größere Metastasen operativ und durch Bestrahlung. Streuende Krebsarten wie Brust-, Prostata- oder Dickdarmkrebs machen eine Chemotherapie erforderlich.<sup>[3]</sup> Deren Erfolg ist allerdings durch den Mangel an Selektivität eingeschränkt. Diese kann sich in einer zu geringen Wirkstoffkonzentration im Tumor oder in starken Nebenwirkungen durch systemische Toxizität äußern.<sup>[4]</sup>

Um dieser Problematik zu begegnen, gewinnt die zielgerichtete Krebstherapie in der Forschung immer mehr Bedeutung. Ziel ist es, durch neu entwickelte Wirkstoffe die Selektivität auf spezifische Krebszellen zu erhöhen und somit die gesunden Körperzellen zu schonen.<sup>[5]</sup> Diese Wirkstoffe sollen dabei die Krebszellproliferation, also das Wachstum und die Vermehrung von Krebszellen, eindämmen, den Zellzyklus beeinflussen oder den gezielten Zelltod einleiten. Diese Wirkung kann durch monoklonale Antikörper (mAB *monoclonal antibodies*) oder niedermolekulare Wirkstoffe erzielt werden.<sup>[6]</sup>

Obwohl bereits eine Vielzahl verschiedener Therapiemöglichkeiten zur Verfügung steht, ist es aufgrund immer wieder auftretender Resistenzen der Krebszellen notwendig, neue Medikamente mit alternativem „Target“ zu entwickeln.<sup>[7]</sup> Die Entwicklung neuer Wirkstoffe macht es notwendig, sich mit dem Begriff des Targets auseinanderzusetzen und die Anforderungen an ein geeignetes Target zu definieren.

Der Begriff des Targets geht auf Paul Ehrlich<sup>[8]</sup> zurück. Er suchte 1891 nach einer Möglichkeit, Bakterien anzufärben. Zu dieser Zeit war der Aufbau von Mikroorganismen noch nicht erforscht. Paul Ehrlich ging davon aus, dass Bakterien über Seitenketten verfügen, um Nahrung aus der Umgebung aufzunehmen. Diese Seitenketten bezeichnete er als Rezeptoren. Nachdem es ihm gelang, Malaria-Parasiten mit Methylenblau (1) (Abbildung 1) anzufärben, schlussfolgerte er, dass sich die Anfärbung durch eine selektive Reaktion des Farbstoffs mit den Rezeptoren erklären lässt.



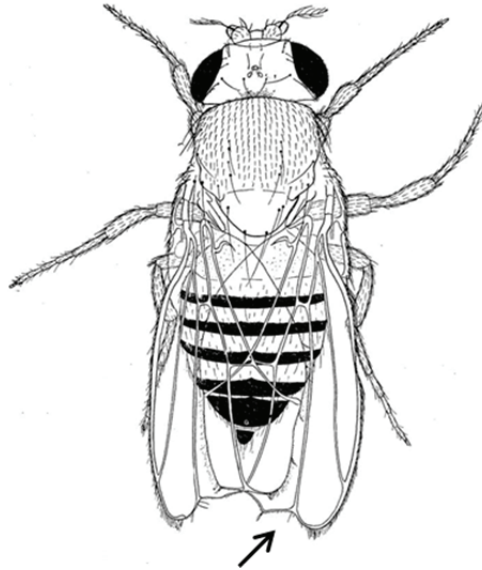
**Abbildung 1:** Struktur von Methylenblau (**1**)

Wenn es möglich war, Mikroorganismen gezielt anzufärben, so sollte es auch möglich sein, sie gezielt unschädlich zu machen. Ehrlich erkannte, dass ein Wirkstoff nur dann wirksam ist, wenn er an ein definiertes Molekül (engl. *target*) bindet. Mit diesem Prinzip prägte er den Begriff der „Chemotherapie“.<sup>[8]</sup> Aus dieser Erkenntnis leiten sich verschiedene Interpretationen des Begriffs Target ab:

- Ein Wirkstofftarget ist eine biologische Einheit (Gen oder Protein), welche mit einer speziellen Verbindung interagiert, oder deren Aktivität durch diese Wechselwirkung moduliert wird.<sup>[9]</sup>
- Ein Target ist eine definierte molekulare Struktur (chemisch zumindest durch ein Molekulargewicht definiert), die eine spezifische Interaktion mit einer chemischen Substanz, einem sogenannten Wirkstoff, eingeht, um eine Krankheit zu diagnostizieren oder zu heilen.<sup>[10]</sup>
- Ein Wirkstofftarget entspricht der minimalen Konstellation von Molekülen, die einen gewünschten medizinischen Effekt hervorrufen, wenn ein Wirkstoff gebunden ist.<sup>[8]</sup>

Relativ neue, nicht voll erforschte Targets für die Krebsforschung finden sich im Notch-Signalweg, dessen Fehlregulierung mit der T-Zellen akuten lymphoblastischen Leukämie (T-ALL) in Verbindung gebracht werden konnte.<sup>[11]</sup>

Die Entdeckung des Notch-Gens geht auf T. H. Morgan<sup>[12]</sup> zurück, der 1917 das Vererbungsverhalten einer Mutation bei Taufliegen (*Drosophila melanogaster*) untersuchte. Diese Mutation zeigte sich phänotypisch in einer Zahnung oder Kerbung (engl. *notch*) der Flügellenden (Abbildung 2).

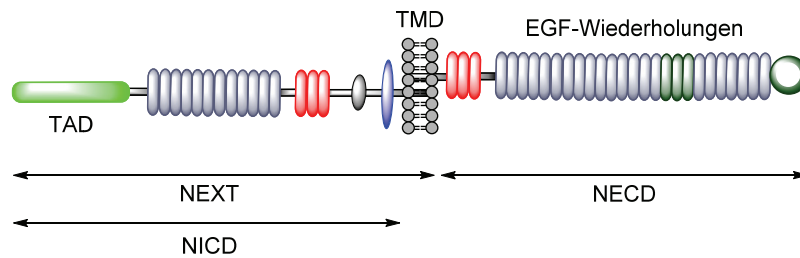


**Abbildung 2:** Bei der Notch-Mutante der Taufliege *Drosophila melanogaster* tritt eine Kerbung (Pfeil) der Flügellenden auf.<sup>[12]</sup>

T. H. Morgan konnte zeigen, dass bei männlichen Taufliegen der Notch-Phänotyp dominant vererbt wird, die Letalität der Mutante dagegen rezessiv. Er belegte somit, dass es sich um eine Genmutation handeln musste und gilt daher als Entdecker des Notch-Gens.

Durch Klonierung des Notch-Locus stellte sich heraus, dass das Notch-Gen ein Transmembranrezeptorprotein, den Notch-Rezeptor, codiert.<sup>[13]</sup> Dieser Rezeptor ist essenzieller Bestandteil des Notch-Signalwegs (Abbildung 4), der eine spezielle Art der Kommunikation direkt benachbarter Zellen darstellt. Das Besondere an dieser Art der Zellkommunikation ist die Initiierung der mechanistischen Kaskade durch direkte Wechselwirkung des Notch-Rezeptors mit einem Liganden einer benachbarten Zelle.

Die Konservierung des Notch-Signalwegs über verschiedene Arten bis hin zum Menschen konnte durch den Genomvergleich nachgewiesen werden.<sup>[14]</sup> Während Taufliegen lediglich ein Notch-Gen besitzen, weisen Säugetiere vier verschiedene Notch-Rezeptoren auf (Notch 1-4).<sup>[15]</sup> Der Grad der Übereinstimmung der Notch-Sequenzen zwischen Säugetieren und *Drosophila* beträgt etwa 60%.<sup>[16]</sup> Die humanen Notch-Gene unterscheiden sich durch einen leicht veränderten Aufbau des extrazellulären Bereichs NECD (*Notch extracellular domain*) des Transmembranproteins (Abbildung 3). Weiterhin unterscheiden sie sich im Aufbau der Transaktivierungsdomäne (TAD).



**Abbildung 3:** Vereinfachter Aufbau eines Notch-Rezeptors<sup>[17]</sup>

NECD repräsentiert an der Zelloberfläche die Erkennungsstelle für den Liganden der Nachbarzelle. Diese Erkennungsstelle besteht hauptsächlich aus Wiederholungen von epidermalen Wachstumsfaktoren (EGF *epidermal growth factor*).<sup>[18]</sup> Während Notch 1<sup>[19]</sup> und Notch 2<sup>[20]</sup> über 36 EGF-Wiederholungen verfügen, sind es bei Notch 3<sup>[21]</sup> nur 34 und bei Notch 4<sup>[22]</sup> noch 29 EGF-Einheiten.

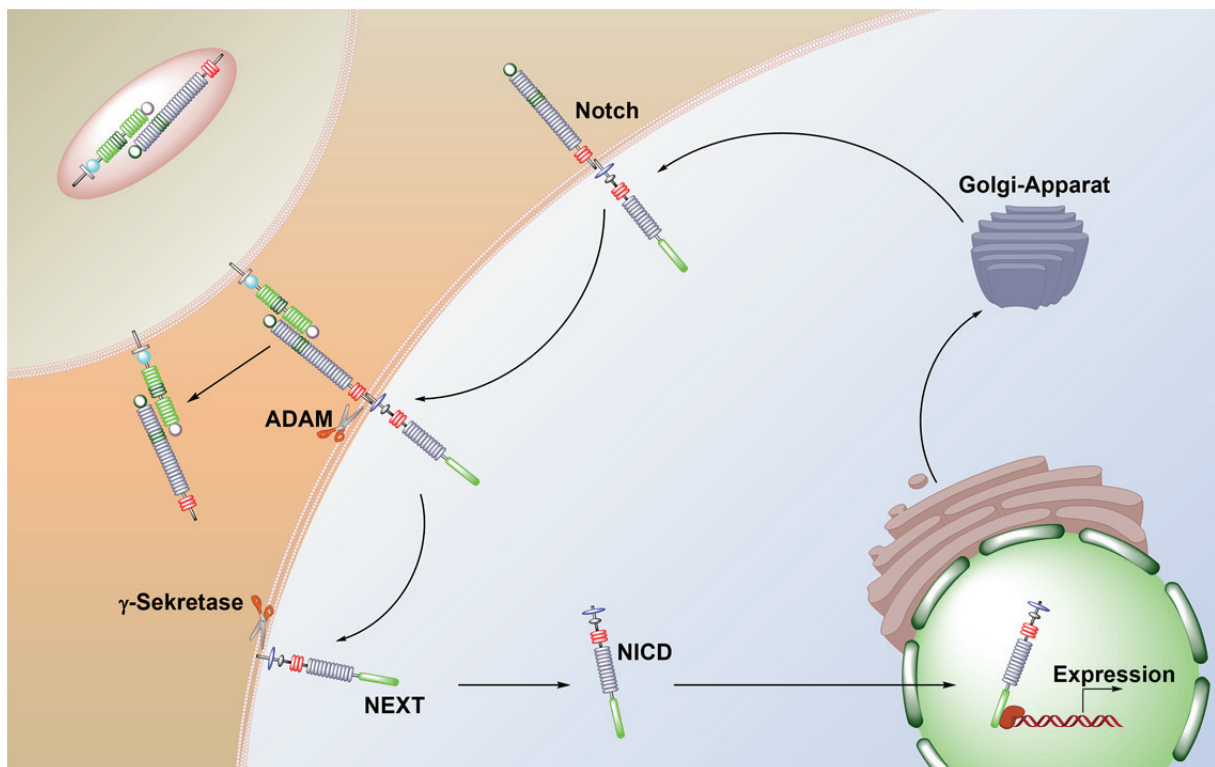
TAD ist am intrazellulären Bereich des Notch-Rezeptors NICD (*Notch intracellular domain*) gebunden. TAD ist als Bindestelle weiterer Transkriptionsfaktoren entscheidend für die Funktion des Notch-Rezeptors. Das Heterodimer, bestehend aus der extrazellulären Erkennungsstelle NECD und dem intrazellulären Segment NICD, wird durch eine Transmembrandomäne (TMD) an der Zellmembran fixiert.

Für die Initiierung des Notch-Signalwegs ist der physikalische Kontakt mit einem Liganden an der Oberfläche einer benachbarten Zelle Voraussetzung. Bei *Drosophila* sind zwei Liganden bekannt, Delta und Serrate. Bei Säugetieren gibt es insgesamt fünf Liganden. Drei davon sind homolog zu Delta (DLL 1-3, *Delta like ligand*) und zwei homolog zu Serrate (Jagged 1-2).<sup>[23],[24],[25],[26]</sup> Diese Liganden unterscheiden sich in der Anzahl der EGF-Wiederholungen, die zur Interaktion mit der EGF-Erkennungsregion von NECD benötigt werden.<sup>[17]</sup>

### 1.1. Verlauf des kanonischen Notch-Signalwegs

Diese besondere Art der interzellulären Kommunikation läuft nach einem gleichbleibenden Mechanismus ab, dem „kanonischen“ Notch-Signalweg (Abbildung 4). Der heterodimere Notch-Rezeptor wird dazu im Golgi-Apparat durch proteasevermittelte Teilung einer einsträngigen Vorstufe und anschließender Glykosylierung erhalten.<sup>[27],[28]</sup> Notch wird als Transmembranprotein an der Zelloberfläche lokalisiert, wobei die Erkennungsstelle NECD extrazellulär und die Signaldomäne NICD intrazellulär zu liegen kommt.<sup>[13],[29],[30]</sup> NECD kann mit einem an der Oberfläche einer benachbarten Zelle präsentierten Signalprotein interagieren. Diese Wechselwirkung erfolgt durch Komplexierung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zwischen

den gegenüberliegenden EGF-Wiederholungen.<sup>[18]</sup> Durch diese Bindung resultiert eine Konformationsänderung von NECD an der TMD. Das ermöglicht die Abspaltung von NECD durch die Metalloprotease ADAM.<sup>[31],[32]</sup> Während der Ligand-NECD-Komplex durch Endozytose von der Nachbarzelle aufgenommen wird, verbleibt der Rezeptoranteil NEXT (*Notch extracellular truncation*) weiterhin an die Zellmembran gebunden.<sup>[33]</sup> Mit der Abspaltung von NECD verändern sich jedoch die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen NECD und TMD.<sup>[34]</sup> Dies ermöglicht die Spaltung der Membranverankerung TMD durch die Protease  $\gamma$ -Sekretase, worauf das Segment NICD interzellulär freigesetzt wird.<sup>[31]</sup> NICD tritt als Signalprotein anschließend in den Zellkern ein und bindet dort an den Transkriptionsfaktor CSL (*CBF-1/suppressor of hairless/Lag1*).<sup>[35]</sup> Es erfolgt die Notch-vermittelte Genexpression, unter anderem die des Notch-Rezeptors selbst sowie anderer Transkriptionsfaktoren oder Transkriptionsrepressoren.<sup>[36]</sup>



**Abbildung 4:** Zusammenfassung der wichtigen Schritte im Mechanismus des Notch-Signalwegs<sup>[17]</sup>

Durch diese Art der Kommunikation zwischen zwei benachbarten Zellen über den direkten Kontakt werden grundlegende Prozesse wie Zellproliferation, Apoptose oder auch Zelldifferenzierung reguliert. Der Notch-Signalweg spielt somit eine wichtige Rolle in vielen Teilen des Organismus. Seine Fehlfunktion ist mit einer Vielzahl humaner Erkrankungen verknüpft.<sup>[37],[38],[39]</sup> Erstmals wurde Notch als Onkogen für T-ALL beschrieben.<sup>[11]</sup> Eine Mutation des Notch-Gens löst dabei eine strukturelle Veränderung des Proteins an der

Bindestelle zur extrazellulären Domäne NECD aus. Im mutierten Protein kann daher keine Bildung des heterodimeren Transmembranproteins erfolgen, und es wird ausschließlich die verkürzte Variante NEXT gebildet.<sup>[11]</sup> Aufgrund der fehlenden Regulierung durch NECD erfolgt die  $\gamma$ -Sekretasespaltung sofort und unreguliert. Daraus resultiert eine unkontrolliert aktivierte Genexpression Notch-abhängiger Gene.<sup>[40]</sup> Über 50% der T-ALL weisen verschiedene Mutationen auf, die zur unkontrollierten Aktivität von Notch 1 führen.<sup>[41]</sup> Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine unkontrollierte Notch-Genexpression in einer Vielzahl solider Tumoren auftritt, unter anderem Tumoren der Niere<sup>[42]</sup>, der Lunge<sup>[43]</sup>, der Prostata<sup>[44]</sup>, der Bauchspeicheldrüse<sup>[45]</sup> und der Leber<sup>[46]</sup>.

## 1.2. Bisherige therapeutische Ansätze

Die Erkenntnisse<sup>[47],[48],[49],[50]</sup> zum Zusammenhang der Fehlregulierung des Notch-Signalwegs und den daraus resultierenden unterschiedlichen Krebsformen machen den Notch-Signalweg zu einem wichtigen pharmakologischen Target von hohem medizinischchemischen Interesse. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe, die eine selektive Modulation des Notch-Signalwegs ermöglichen, wird intensiv erforscht.<sup>[47]</sup> Einige vielversprechende Ansätze werden bereits klinisch erprobt.

### 1.2.1. Monoklonale Antikörper

Derzeit werden zwei Arten monoklonaler Antikörper (mAB) gegen Notch 1-3 erforscht.<sup>[51]</sup> Dabei reichen die Entwicklungsstadien von *in vivo*-Testierungen und präklinischen Tests bis hin zu Phase 1- und Phase 2-Studien.

Eine Gruppe der mAB wirkt auf die extrazelluläre Erkennungsstelle des Notch-Rezeptors für die Metalloprotease ADAM. Durch die Bindung des Antikörpers wird die Konformationsänderung verhindert, die für die enzymatische Spaltung notwendig ist.<sup>[51]</sup> Somit wird die Freisetzung von NICD in einem sehr frühen Stadium des Notch-Signalwegs unterbunden. Ein Beispiel für einen solchen mAB ist OMP-59R5,<sup>[52]</sup> der sich bereits in Phase 2 der klinischen Testierung befindet.

Die zweite Art der Antikörper, die den Notch-Signalweg modulieren, bindet an die EGF-Wiederholungen des Notch-Rezeptors. Dadurch wird die Bindung des Liganden an NECD verhindert.<sup>[51]</sup> Eine enzymatische Freisetzung von NICD ist somit ebenfalls nicht möglich.



Der mAB NRR1<sup>[50]</sup> verhindert z. B. eine Ligandenbindung nach dem beschriebenen Prinzip und zeigt in präklinischen Tests bereits vielversprechende Ergebnisse.

Eine ähnliche Strategie wird bei der Entwicklung von Antikörpern wie OMP-21M18<sup>[53]</sup> verfolgt, die die Notch-Liganden blockieren. Dabei bindet der Antikörper an den Liganden, verhindert damit die Konformationsänderung des Notch-Rezeptors und somit die enzymatische Spaltung des Heterodimers durch ADAM.<sup>[54]</sup>

**Tabelle 1:** Auswahl mAB in verschiedenen Forschungsstadien

Bezeichnung	Hersteller	Anwendung	Entwicklungsstufe
OMP-59R5 <sup>[52]</sup> (Notch 2)	OncoMed Pharmaceuticals	Lungenkrebs	Phase 1b/2
OMP-21M18 <sup>[53]</sup> (DLL 4)	OncoMed Pharmaceuticals	Bauchspeicheldrüsenkrebs	Phase 1
NRR1 <sup>[50]</sup>	Gentech & Exelixis	Brustkrebs	präklinisch
	Merck	T-Zellen-Leukämie	<i>in vitro</i>

Der Vorteil der mAB ist die hohe Targetspezifität. Somit verringern sich die Nebenwirkungen deutlich gegenüber anderen weniger spezifischen Wirkstoffen. Die Verfolgung dieser Strategie ist dann sinnvoll, wenn einzelne Proteine des Notch-Signalwegs krankheitsauslösend sind. Ist jedoch eine Mehrzahl der Notch-Gene von krankhaften Mutationen betroffen, ist die teure und aufwendige Darstellung der mAB ein deutlicher Nachteil.<sup>[27]</sup>

### 1.2.2. Notch-Köder

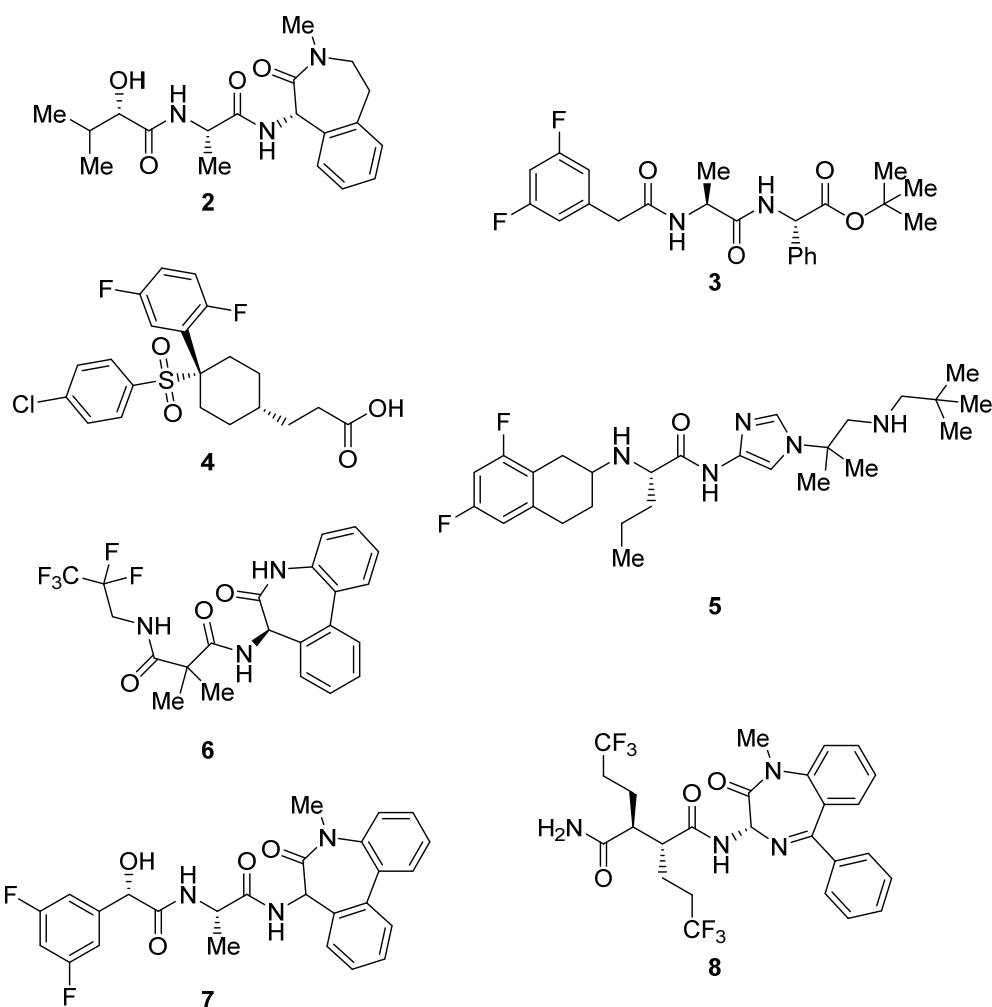
Notch-Köder (sog. „*Decoys*“) sind Mimetika von NECD bzw. deren Liganden, in der Regel Polypeptide. Diese Köder konkurrieren mit den zellgebundenen Erkennungsstellen der jeweiligen Bindungspartner. Da durch die Bindung des Köders die notwendige *trans*-Endozytose des NECD-Liganden-Komplexes entfällt, kann keine  $\gamma$ -Sekretase-induzierte Spaltung des Heterodimers erfolgen. Somit wird die Notch-Aktivität verringert.<sup>[55]</sup>

Das Anwendungspotenzial dieser löslichen Notch-Köder hängt entscheidend von deren Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit ab und befindet sich noch im präklinischen Teststadium.<sup>[50],[55]</sup>

### 1.2.3. $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren

Die Aktivierung des Notch-Signalwegs beruht auch auf der  $\gamma$ -Sekretase-induzierten Spaltung von NICD und TMD.<sup>[56]</sup> Aus pharmakologischer Sicht stellt daher die Inhibierung der  $\gamma$ -Sekretase-Aktivität ein vielversprechendes Target dar.

Bevor die Rolle der  $\gamma$ -Sekretase im Notch-Signalweg erforscht wurde, befanden sich bereits mehrere effektive  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitoren (GSI) in der Entwicklung (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Verschiedene GSI

Die Modulierung der enzymatischen Aktivität der  $\gamma$ -Sekretase war zuvor bereits als mögliches Target für die Alzheimer-Therapie identifiziert.<sup>[57]</sup> Eine Langzeittherapie mit GSI löst allerdings schwerwiegende Nebenwirkungen aus.<sup>[58]</sup> In der klinischen Erprobung des GSI Semagacestat (**2**) zeigte sich eine vermehrte Bildung von Hautkrebs als unerwünschte Nebenwirkung einer  $\gamma$ -Sekretase-Inhibierung.<sup>[59]</sup> Zur Behandlung von Notch 1-induziertem Krebs und immunologischer Krankheiten rückte die  $\gamma$ -Sekretase als Target auch wieder in den Fokus der Forschung.<sup>[47],[50]</sup> DAPT (**3**), ein bekannter GSI, der zur Behandlung von Alzheimer

entwickelt wurde, zeigt bei der *in vitro*-Untersuchung von Magenkarzinomen eine deutliche Verringerung der Zellproliferation sowie eine Zunahme der Apoptose. Leider konnte bei der *in vivo*-Testierung kein vergleichbar guter Erfolg erzielt werden.<sup>[60],[61]</sup>

Momentan befinden sich fünf verschiedene GSI in der klinischen Testierung (Abbildung 5):<sup>[49]</sup>

Der GSI MK-0752 (4) befindet sich in Phase 1 der klinischen Testierung zur Behandlung von Krebs bei Erwachsenen und Kindern.<sup>[62]</sup> Weiterhin ist eine Kombinationstherapie zur Behandlung von Brust- und Bauchspeicheldrüsenkrebs mit weiteren Zytostatika in Phase 2 der klinischen Studie.<sup>[48]</sup>

In mehreren Tumorarten bewirkt der GSI PF03084014 (5) eine Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit sowie die Einleitung der Apoptose.<sup>[63]</sup> PF03084014 (5) befindet sich in Phase 1 der klinischen Testierung zur Behandlung von T-ALL sowie solider Tumoren in Kombination mit anderen Zytostatika.<sup>[48]</sup>

RO4929097 (6) zeigt in Phase 1-Studien, abweichend von anderen GSI, eine Verlangsamung des Tumorwachstums ohne pro-apoptotischen Effekt.<sup>[64]</sup> Die therapeutische Anwendung in Kombination mit dem Aromatasehemmer Exemestan<sup>®</sup> zeigt bislang eine vielversprechende Verbesserung der Behandlungsergebnisse.<sup>[65]</sup> Bisherige erfolgversprechende Anwendungsgebiete der Kombinationstherapie sind unter anderem Nierenkrebs (Phase 2), Bauchspeicheldrüsenkrebs (Phase 2) und Dickdarmkrebs (Phase 2).<sup>[48]</sup>

LY411575 (7) ist ein GSI, der bereits zur Behandlung von Alzheimer verwendet wurde.<sup>[66]</sup> Mittlerweile wird er in der Therapie von Brustkrebs untersucht. LY411575 (7) erhöht die Apoptose der Krebszellen und bewirkt eine Resensibilisierung für den mAB Trastuzumab.<sup>[67]</sup>

Der GSI BMS-906024 (8) befindet sich in der Phase 1-Untersuchung für die Therapie von T-ALL sowie weiteren fortgeschrittenen und metastasierenden Tumoren. Es konnte gezeigt werden, dass BMS-906024 (8) alle Notch-Typen inhibiert und auch bei oraler Gabe effektiv ist.<sup>[68]</sup>

GSI zeigen somit anti-Tumor-Aktivität bei unterschiedlichen Krebsarten. Die GSI-induzierte Apoptose erfolgt durch die Inhibierung der Proteasom-Aktivität und die Erhöhung des Stresses im Endoplasmatischen Retikulum (ER), indem dessen normale Aktivität gestört wird.<sup>[69],[70]</sup> Durch das breite Substratspektrum der  $\gamma$ -Sekretase ist jedoch eine Vielzahl von Nebenwirkungen einer  $\gamma$ -Sekretase-Inhibition möglich. So sind etwa 90 Substrate und

Transmembranproteine bekannt, die von  $\gamma$ -Sekretase umgesetzt werden.<sup>[49],[71]</sup> Die Zytotoxizität der GSI ist nach bisherigen Erkenntnissen<sup>[50]</sup> ausschließlich auf die Inhibierung des Notch-Signalwegs zurückzuführen. Als vielversprechendste Anwendung der GSI wird die Kombination mit andern Zytostatika gesehen.<sup>[48]</sup>

Allerdings traten in der Kombinationstherapie von GSI mit Zytostatika nicht nur synergistische Effekte auf, sondern es bildeten sich auch Resistenzen gegenüber dem Chemotherapeutikum.<sup>[72]</sup> Weiterhin kann eine übermäßige Notch-Aktivität auf eine chromosomale Umlagerung des Notch-Rezeptorgens zurückgeführt werden, die eine ausschließliche Expression von NICD bewirkt, was eine Regulierung der Notch-Aktivität durch GSI verhindert.<sup>[73],[74]</sup>

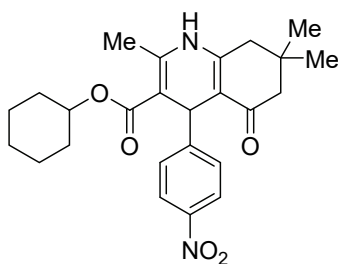
Es ist daher notwendig, neue Möglichkeiten zur Modulation des Notch-Signalwegs zu erforschen.<sup>[50]</sup> Ein Weg, neue Wirkstoffklassen zu identifizieren, ist das *high throughput screening* (HTS). Bei diesem Vorgehen werden in einem automatisierten Prozess mehrere unterschiedliche Substanzen bezüglich ihrer pharmakologischen Aktivität auf ein spezifisches Target untersucht. Wird eine besonders aktive Substanz identifiziert, ein sogenannter „Hit“, der die gewünschte pharmakologische Wirkung erzielt, dient diese als Ausgangspunkt zur weiteren Entwicklung eines noch potenteren Wirkstoffs.<sup>[75]</sup> Eine Variante des HTS ist das *high content screening* (HCS). Diese Art der Testierung erfolgt an Zellpopulationen, wobei durch automatisierte Mikroskopie Daten, wie die räumliche Verteilung fluoreszenzmarkierter Proteine oder die Morphologie von Organellen, schnell ermittelt und ausgewertet werden können.

### 1.3. Dihydropyridine als neue Wirkstoffklasse zur Inhibierung des Notch-Signalwegs

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Untersuchung von ca. 17.000 niedermolekularen Verbindungen aus der ChemBioNet Substanzbibliothek durch ein HCS auf ihre potenziell inhibitorische Wirksamkeit des Notch-Signalwegs. Anhand der Expression eines eGFP (*enhanced green fluorescent protein*)-markierten Notch-Rezeptors in HeLa-Kyoto-Zellen konnte der Verlauf von dessen Sekretierung mikroskopisch nachvollzogen werden.<sup>[76]</sup>

Sieben Verbindungen aus der Substanzbibliothek, die zuvor nicht mit nennenswerten bioaktiven Eigenschaften in Verbindung gebracht werden konnten, erschienen für weitere Untersuchungen interessant. Nur eine Substanz, 1,4-Dihydropyridin (DHP) **FLI-06**

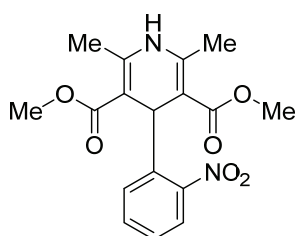
(Abbildung 6), zeigte dann einen noch unbekannten, nicht von  $\gamma$ -Sekretase abhängigen Mechanismus der Notch-Signalweg-Inhibierung.



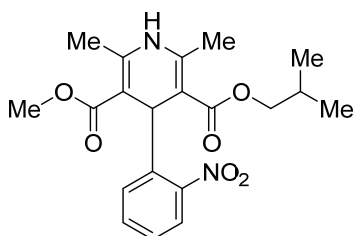
**FLI-06**

**Abbildung 6: DHP FLI-06**

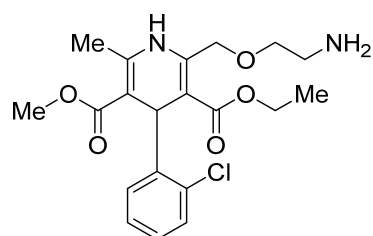
Bislang wurde über solche Wirkungen von DHP nicht berichtet.<sup>[76]</sup> DHP sind vorrangig als Calciumkanalantagonisten (CCB *calcium channel blocker*) bekannt. CCB hemmen den Einstrom von Calciumionen aus dem Extrazellulärraum am Herzen und der glatten Muskulatur. Dies führt zu einer Abnahme der Kontraktionskraft des Herzmuskels sowie zu reduzierter Schlagfrequenz. Typische Anwendungsgebiete für CCB sind Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen.<sup>[77]</sup> Bekannte CCB auf DHP-Basis sind in Abbildung 7 unter ihrem Handelsnamen aufgeführt.



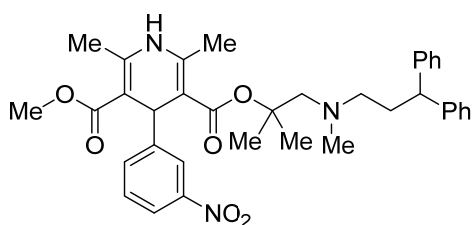
**Nifedipin**



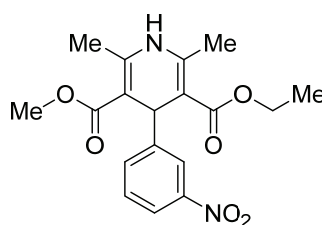
**Nisoldipin**



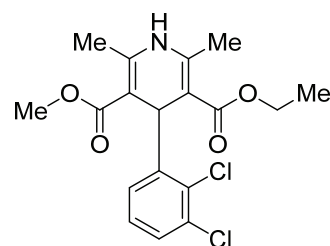
**Amlodipin**



**Lercandipin**



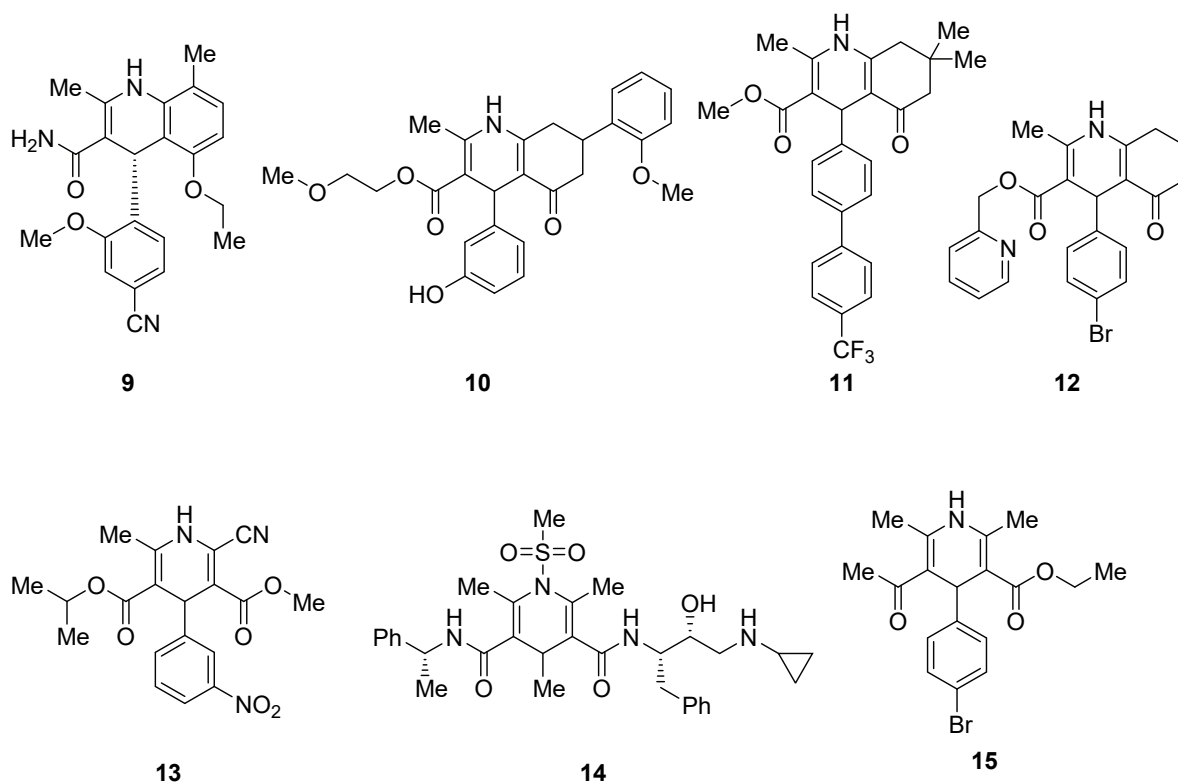
**Nitrendipin**



**Felodipin**

**Abbildung 7: CCB auf DHP-Basis**

DHP zeigen aber nicht ausschließlich Wirkung als CCB. Es gibt weitere bioaktive DHP mit anderen Wirkungen (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Weitere bioaktive 1,4-DHP

Das Dihydrochinolin Finerenon (**9**) befindet sich in Phase 3 als oral verfügbarer nichtsteroidaler Mineralcorticoid-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung kardierenaler Krankheiten.<sup>[78]</sup>

DHP HPI-1 (**10**) ist eine niedermolekulare Verbindung zur Inhibierung des Hedgehog-Signalwegs, dessen übermäßige Aktivität die Krebsneuentstehung fördert.<sup>[79],[80]</sup>

DHP ITD-2 (**11**) unterbricht den Signalweg des *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF $\beta$ ), ein wichtiges Target in der Krebstherapie. DHP ITD-2 (**11**) verhindert die Bindung des TGF $\beta$ -Rezeptors an der Zelloberfläche.<sup>[81]</sup>

Die Überexpression des Transmembrantransporterproteins P-Glykoprotein (P-gp) wird mit als Ursache für die Multiresistenzentwicklung von Krebszellen gegen Chemotherapeutika angesehen. Tetrahydrochinolin **12** zeigt inhibierende Wirkung auf die P-gp-Aktivität und hat damit großes Potenzial, der Multiresistenzentwicklung entgegenzuwirken.<sup>[82]</sup>

DHP Nilvadipin (**13**) bewirkt eine Senkung der Konzentration des  $\beta$ -Amyloids (A $\beta$ ) hinter der Bluthirnschranke, dessen übermäßige Akkumulation als Hauptgrund für die Entwicklung von Alzheimer angesehen wird.<sup>[83]</sup>

DHP **14** zeigt eine Inhibierung der  $\beta$ -Sekretase BACE-1 als interessantes Target zur Behandlung von Alzheimer.<sup>[84]</sup>

Das Mikrotubuli-gebundene Protein Tau ist ebenfalls ein wichtiges Target in der Erforschung von Wirkstoffen gegen Alzheimer. Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> zeigten, dass DHP **15** ein wirksamer Tau-Inhibitor ist.

Natürlich vorkommende DHP wie Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid **NAD** sind wichtige Cofaktoren für enzymatische Redoxreaktionen (Abbildung 9).<sup>[86]</sup>

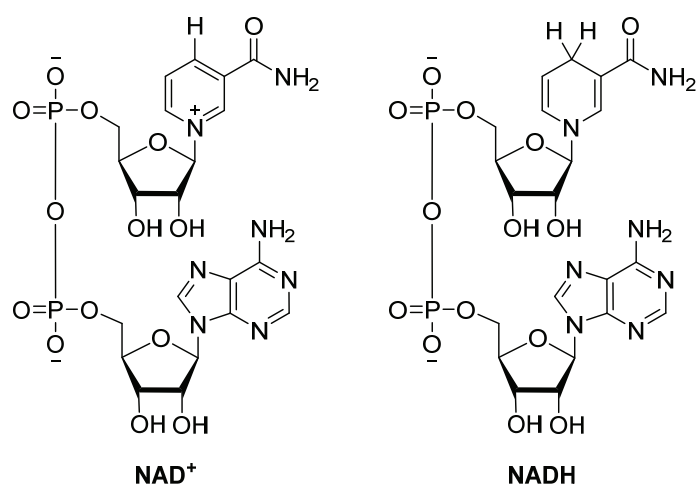


Abbildung 9: NAD<sup>+</sup> und NADH

1,4-DHP zeigen somit vielfältige biologische Aktivität und können als eine „privilegierte Struktur“ in der Medizinalchemie aufgefasst werden.<sup>[87]</sup> Generell versteht man darunter immer wiederkehrende Strukturen, die leicht funktionalisiert werden können und hohes Potenzial für biologische Aktivität besitzen.<sup>[88],[89]</sup> Eine Vielzahl verschiedener DHP wird in unterschiedlichen Anwendungsgebieten eingesetzt. Aber eine Modulation des Notch-Signalwegs durch DHP wie **FLI-06** wurde bislang noch nicht beschrieben.<sup>[76]</sup>

Die neuartige Wirkung von DHP **FLI-06** sowie die Notwendigkeit, neue Wirkstoffe zur Modulation des Notch-Signalwegs zu erforschen<sup>[50]</sup>, eröffnet ein neues Feld für Notch-Inhibitoren. Die Entwicklung eines potenten Wirkstoffs erfordert zunächst Klarheit über die Wirkungsweise, mit der DHP **FLI-06** den Notch-Signalweg beeinflusst.

#### 1.4. Vorgehen zur Entwicklung neuer Wirkstoffe

Um den Mechanismus der Inhibition des Notch-Signalwegs durch **FLI-06** auf molekularer Ebene klären zu können, ist nicht nur die Charakterisierung der Wirkung des DHP wichtig, sondern auch die Eingrenzung und wenn möglich die Identifizierung des Wirkorts, des Targets. Da die Wirkung von **FLI-06** einen neuen Phänotyp<sup>[76]</sup> hervorruft, könnte dies auf einen unbekannten biologischen Mechanismus hinweisen. Dessen Aufklärung führt möglicherweise zu neuen Erkenntnissen in der Zellbiologie und pharmakologisch umsetzbaren Eingriffsmöglichkeiten als alternative Therapieansätze.

Targets werden im Allgemeinen in vier Klassen unterteilt: Lipide, Kohlehydrate, Proteine und Nucleobasen. Wirkstoffe, deren Targets Lipide oder Kohlehydrate sind, werden eher selten genutzt. Sie verhindern häufig den Aufbau von Zellwänden bzw. stören sie in ihrer Funktion.<sup>[75]</sup> Wirkstoffe mit Nucleobasentargets werden häufig als Chemotherapeutika in der Krebstherapie verwendet. Ein prominenter Vertreter ist **Cisplatin** (Abbildung 10).<sup>[90]</sup> Es bindet durch Substitution der Chloridliganden an zwei benachbarte Guanosine unter Bildung von zwei *N-Pt*-Bindungen. Durch die Veränderung der DNS wird die DNA-Prozessierung gestört, was zum apoptotischen Zelltod führt.<sup>[91],[92]</sup>

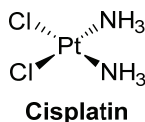


Abbildung 10: Cisplatin

Proteine sind die wohl am häufigsten adressierten Targets in der Medizinalchemie mit dem breitesten Einsatzspektrum.<sup>[75]</sup> Aufgrund des bislang bekannten Mechanismus des Notch-Signalwegs<sup>[17],[29]</sup> ist davon auszugehen, dass **FLI-06** ebenfalls mit einem Proteintarget interagiert.

Um Erkenntnisse über die Wechselwirkung des Wirkstoffmoleküls mit dem Target zu gewinnen, ist die Variation seiner Struktur mit der daraus folgenden Veränderung der Wirkung von grundlegender Bedeutung. Man spricht hier von „Struktur-Aktivitäts-Beziehung“ (SAR *structure activity relationship*). Die Kenntnis des Zusammenhangs von Struktur und Wirkung lässt nicht nur Rückschlüsse auf die Beschaffenheit der Bindetasche zu, sondern ermöglicht auch die Definition des sogenannten Pharmakophors. Dieses beschreibt die Strukturelemente, die für die potente Wirkung wesentlich sind.<sup>[93]</sup> Darüber hinaus ermöglicht der Vergleich der Molekülstruktur des Wirkstoffes mit bereits bekannten Verbindungen die Targetidentifizierung durch strukturgestützte Literaturrecherche. Führt



dieses Vorgehen nicht zum Ziel, so kann z. B. durch Immobilisierung des Wirkstoffes und anschließende Inkubation mit Zelllysat das Target isoliert werden.

Zur Aufstellung einer möglichst aussagekräftigen SAR muss die Struktur des „Hits“ **FLI-06** umfassend variiert und damit die biologische Aktivität ermittelt werden. Um spezifische von nicht spezifischen Effekten unterscheiden zu können, sind unterschiedliche Tests notwendig.<sup>[94]</sup> Spezifische Wirkungen sind eng mit der Struktur der chemischen Substanz verknüpft und entstehen durch Wechselwirkungen mit Rezeptoren. Für die Auslösung spezifischer Wirkungen sind im Allgemeinen nur geringe Wirkstoffdosen erforderlich. Unspezifische Wirkungen hängen vorrangig von den physikalischen Eigenschaften ab, z. B. der Löslichkeit des Wirkstoffs.<sup>[95]</sup> In Zusammenarbeit mit der Forschungsgruppe von Christoph Kaether des Leibniz-Instituts für Alternsforschung in Jena wurden in der vorliegenden Arbeit drei unterschiedliche Testierungen durchgeführt. Diese betrachten die allgemeine Toxizität, die generelle Wirkung auf Proteinsekretion und die Phänotypisierung der Wirksamkeit des DHP.

Für die Variation der Struktur von **FLI-06** musste zunächst eine geeignete Synthese zur Darstellung verschiedener DHP untersucht werden. Dafür ist eine DHP-Synthese notwendig, mit der eine Vielzahl funktioneller Gruppen unterschiedlicher Reaktivität eingeführt und zugleich eine einfache Strukturvariation ermöglicht werden kann.

### 1.5. Möglichkeiten der 1,4-Dihydropyridin-Synthese

Die Synthese zur direkten Darstellung von 1,4-DHP wurde erstmals 1881 von Arthur Hantzsch beschrieben.<sup>[96]</sup> Bei der Darstellung von Pyridinen durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoestern (**16**) mit Aldehydammoniak (Formaldehyd (**17**) und Ammoniak) in Anwesenheit von Zinkchlorid bei Siedehitze beschrieb Hantzsch das DHP **18** als einfach zu isolierende Verbindung (Abbildung 11).<sup>[97]</sup> Weitere Oxidation führte zum Pyridin **19**.

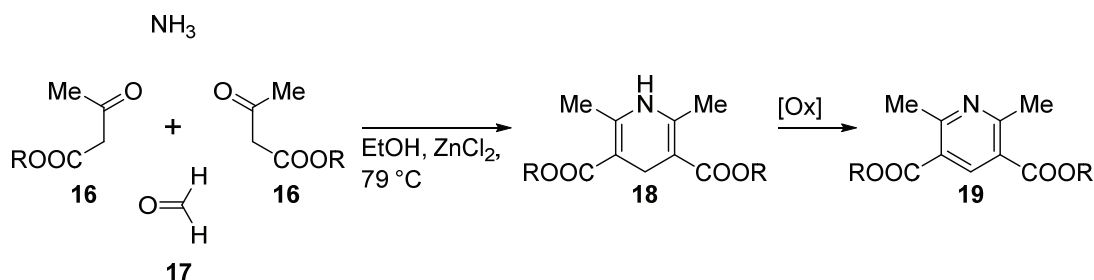


Abbildung 11: Hantzsche DHP-Synthese

Bei der Hantzschen DHP-Synthese handelt es sich um eine Mehrkomponentenreaktion (MKR), also um eine Reaktion, bei der mindestens drei verschiedene Reaktionspartner miteinander umgesetzt werden und stets ein Hauptprodukt derselben Grundstruktur erhalten wird.<sup>[86]</sup> MKR ermöglichen den direkten und einfachen Zugang zu Verbindungsbibliotheken.<sup>[98]</sup> Im Vergleich zur linearen Synthese haben MKR Vorteile durch eine effizientere Verwendung von Ressourcen und Ausgangsmaterialien, die durch die sog. Atomökonomie (*atom economy*  $\text{AE} = \frac{\text{MW}_{\text{Produkt}}}{\sum \text{MW}_{\text{Edukte}}}$ ) beschrieben werden kann.<sup>[99]</sup> Weiterhin kann der Aufwand zur Isolierung der Zielverbindung verringert werden, da die Reinigung der jeweiligen Vorstufen der linearen Synthese entfällt.<sup>[86]</sup> Neben der Hantzschen DHP-Synthese existieren noch weitere bekannte MKR, von denen einige repräsentative Reaktionen in Tabelle 2 aufgeführt sind.<sup>[100]</sup>

Bei der Strecker-Synthese<sup>[101]</sup> entsteht aus Aldehyd **20**, Ammoniak und Cyanwasserstoff ein  $\alpha$ -Aminonitril **21**.

Die Umsetzung eines Aldehyds **20** mit Harnstoff **22** und einem  $\beta$ -Ketoester **23** nach Biginelli<sup>[102]</sup> ergibt ein Dihydropyrimidin-2-on **24**.

Die Mannich-Reaktion<sup>[103]</sup> beschreibt die Aminomethylierung  $C\text{-H}$ -acidischer Verbindungen. Durch die Umsetzung von Ammoniak oder aliphatischer Aminen **26** mit einem Aldehyd **20** und einer Carbonylverbindung **25** wird die sogenannte Mannichbase **27** erhalten.

**Tabelle 2:** Übersicht repräsentativer MKR

Name	Jahr	Reaktion
Strecker	1850	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{NH}_3 + \text{HCN} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CN}$ <p>20 21</p>
Biginelli	1891	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 + \text{R}^2-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{COOMe} \longrightarrow \text{MeOOC}-\text{C}(\text{R}^1)=\text{C}(\text{R}^2)\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ <p>20 22 23 24</p>
Mannich	1912	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}^2-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{R}^3 + \text{R}^4\text{NHR}^5 \longrightarrow \text{R}^2-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{R}^1)\text{CH}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$ <p>20 25 26 27</p>
Passerini	1921	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 + ^-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{R}^3 + \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \longrightarrow \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^3$ <p>28 29 30 31</p>
Ugi	1959	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{R}^2 + ^-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{R}^3 + \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}_2 + \text{R}^5-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^3$ <p>28 29 30 32 33</p>
Petasis	1993	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}^2\text{NHR}^3 + \text{R}^4-\text{CH}=\text{CH}-\text{B}(\text{OH})_2 \longrightarrow \text{R}^4-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^3$ <p>20 26 34 35</p>
Groebke– Blackburn– Bienaymé	1998	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + ^-\text{C}\equiv\text{N}^+\text{R}^3 + \text{R}^2-\text{NH}_2 \longrightarrow \text{R}^1-\text{C}(\text{R}^2)=\text{N}-\text{C}\equiv\text{NR}^3$ <p>20 29 36 37</p>
Heck– Dömling	2000	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}^2-\text{N}=\text{CH}-\text{R}^3 + \text{MeOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NC} + \text{R}^4-\text{C}(=\text{O})\text{SH} \longrightarrow \text{MeOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{NC}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ <p>38 39 40 41</p>
Orru	2003	$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}^2-\text{NH}_2 + \text{R}^3-\text{CH}_2\text{NC} \longrightarrow \text{R}^1-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-\text{R}^3$ <p>20 42 43 44</p>

Die Passerini-Reaktion<sup>[104]</sup> ist eine 3KR eines Ketons **28**, einer Carbonsäure **30** mit einem Isonitril **29**, bei der ein  $\alpha$ -Hydroxycarboxamid **31** als Produkt entsteht.

Bei der Ugi-Reaktion<sup>[105]</sup> werden durch Umsetzung von Carbonylen **28**, Aminen **32**, Carbonsäuren **30** und Isocyaniden **29** *Bis*-Amid-Derivate **33** erhalten.

Bei der MKR nach Petasis<sup>[106]</sup> werden Aldehyde **20**, Amine **26** und Boronsäuren **34** zu Allylaminen **35** umgesetzt.

Die Reaktion von Groebke, Blackburn und Bienaymé<sup>[107]</sup> beschreibt die Darstellung von Imidazolen **37** durch Umsetzung von Aldehyden **20**, Isonitrilen **29** und Amidinen **36**.

Bei der Heck-Dömling-Reaktion<sup>[108]</sup> wird durch Umsetzung von Isonitrilen **39**, Thiocarbonsäuren **40** und Schiff'schen Basen **38** ein 2,4-disubstituiertes Thiazol **41** erhalten.

Bei der Umsetzung von primären Aminen **42**, Aldehyden **20** und einem  $\alpha$ -aciden Isocyanid **43** nach Orru<sup>[109]</sup> entstehen 2-Imidazoline **44**.

Die DHP-Synthese nach Hantsch war Anstoß zur Erforschung der DHP als wichtige pharmakologische Grundstruktur.<sup>[86]</sup> Aufgrund ihrer Bedeutung wurden noch weitere Syntheseverarianten zur Darstellung der DHP entwickelt.

Eine alternative Darstellung von Pyridinen ist die Kröhnke-Pyridinsynthese<sup>[110]</sup> (Abbildung 12).

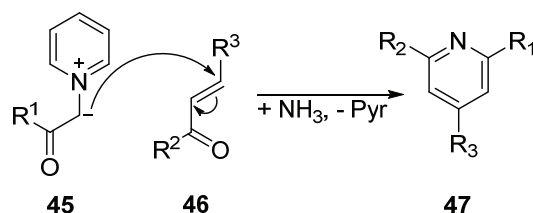
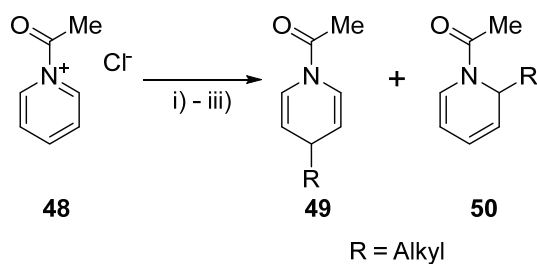


Abbildung 12: DHP-Synthese nach Kröhnke<sup>[110]</sup>

Die basenkatalysierte Reaktion von *N*-Acylpyridiniumsalzen **45** mit Enonen **46** und anschließende Umsetzung mit Ammoniak ermöglicht die Darstellung des substituierten Pyridins **47**.

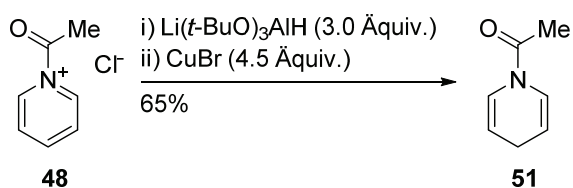
Die Umsetzung von *N*-Acetylpyridiniumchlorid (**48**) mit Grignardreagenz beschrieben Comins<sup>[111]</sup> und Yamaguchi<sup>[112]</sup>. Dabei entstehen die entsprechenden 1,4-DHP **49** bzw. 1,2-DHP **50** als Produktgemisch (Abbildung 13). Das 1,4-DHP **49** wird stets bevorzugt gebildet (i). Durch katalytische Mengen CuI wird eine hoch regioselektive Addition zum 1,4-DHP **49** erreicht (ii). Die stöchiometrische Verwendung von Organokupferverbindungen erzielt ebenfalls die selektive Addition zum 1,4-DHP **49** (iii).<sup>[113]</sup>



**Abbildung 13:** DHP-Synthese durch Umsetzung von Pyridiniumsalz **48** mit metallorganischen Verbindungen:

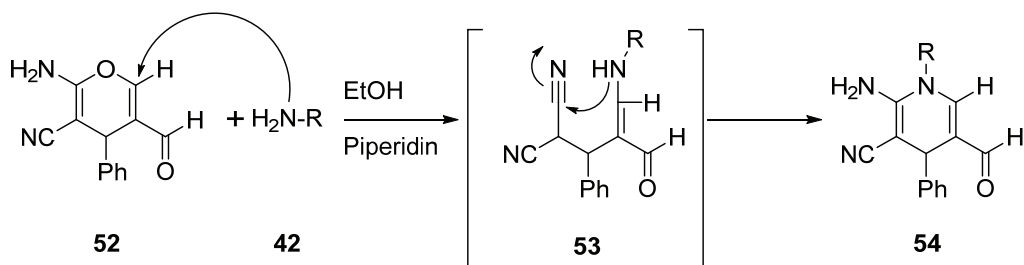
- i) Alkylgrignard: **49** - 95% + **50** - 5%
- ii) Alkylgrignard + CuI: **50** - 37%
- iii)  $R_2CuI$  /  $RCu$  /  $RCu-BF_3$ : **50** - 59%

Durch die Umsetzung von Kupferhydrierungsreagenzien mit *N*-Acetylpyridiniumchlorid (**48**) wurde eine regioselektive Reduktion zum DHP **51** erreicht (Abbildung 14). Die Reaktion wurde von Comins<sup>[114]</sup> als tolerant gegenüber Modifikationen des Acetylrests sowie Substitutionen in  $\beta$ -Position des Pyridiniumrings **48** beschrieben. Diese Variation der Zweistufenreaktion von Flower<sup>[115]</sup> ermöglicht die Umsetzung zum DHP **51** ohne vorherige Isolierung einer Zwischenverbindung.



**Abbildung 14:** Regioselektive Reduktion von Pyridinium **48** zu 1,4-DHP **51** nach Comins<sup>[114]</sup>

Das *N*-substituierte DHP **54** entsteht durch Umsetzung des 4*H*-Pyrans **52** mit primären Aminen **42** (Abbildung 15).<sup>[116]</sup> Bei dieser Reaktion erfolgt zunächst ein nukleophiler Angriff des Amins **42** unter Ringöffnung des 4*H*-Pyrans **52** und anschließender 6-*exo*-dig Zyklisierung des postulierten Intermediats **53**.<sup>[117]</sup>



**Abbildung 15:** Postulierter Verlauf der Synthese *N*-substituierter 1,4-DHP nach Seoane *et al.*<sup>[116]</sup>

Perumal *et al.*<sup>[118],[119]</sup> beschrieben die Reaktion von Zimtaldehyd (**56**) und 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) mit primären Aminen (**42**) zu DHP **57** (Abbildung 16). Die besten Ergebnisse brachten katalytische Mengen Cerammoniumnitrat (CAN).

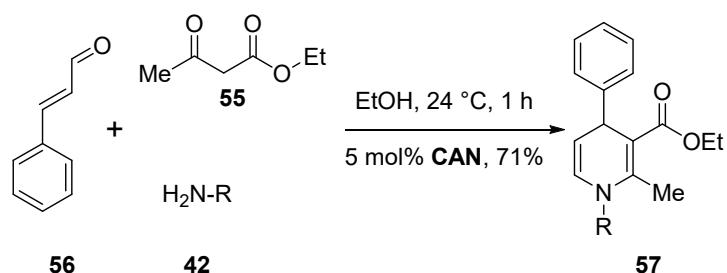


Abbildung 16: CAN-katalysierte 3KR zu DHP 57

Eine weitere Methode, *N*-substituierte DHP darzustellen, beschrieben Fukuzawa *et al.*<sup>[120]</sup>. Die mit Scandiumtriflat katalysierte Reaktion von Anilin 58 mit Ethylpropionat 59 ergab DHP 60 (Abbildung 17).

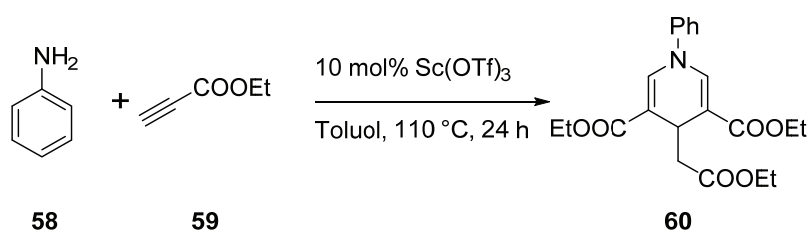


Abbildung 17: Darstellung des *N*-substituierten DHP 60 nach Fukuzawa *et al.*<sup>[120]</sup>

Eine Weiterentwicklung der Dreikomponentenreaktion (3KR) von Hantzsch beschrieben Wang *et al.*<sup>[121]</sup> (Abbildung 18).

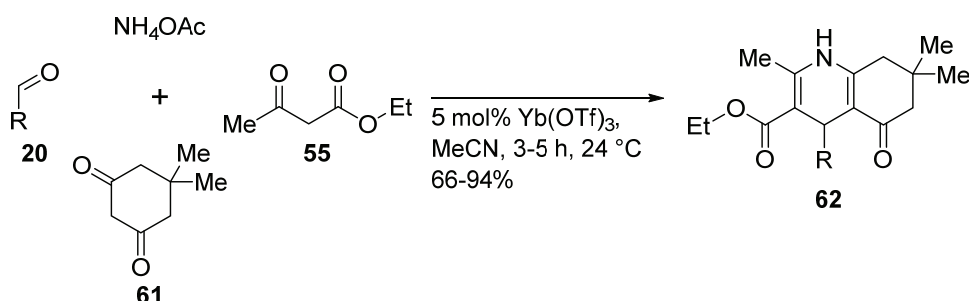


Abbildung 18: Synthese von DHP der allgemeinen Struktur 62 durch eine 4KR

In ihrem Experiment verwendeten sie verschiedene lewis-saure Katalysatoren. Sie berichteten, dass im Vergleich zu der nicht katalysierten Reaktion deutlich bessere Ergebnisse in kürzerer Zeit erzielt wurden. Die besten Ausbeuten ergab die Umsetzung mit 5 mol% Ytterbiumtriflat. Die Vorgehensweise wurde von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> für die Synthese gekreuzter DHP aufgegriffen (Abbildung 18). Sie untersuchten mehrere DHP auf deren Wirkung zur Senkung der Tau-Aggregation. Die Hantzsch-artige Vierkomponentenreaktion (4KR) mit Dimedon (61), Ammoniumacetat, 3-Oxobuttersäureethylester (55) und variierenden Aldehyden 20 ergab die DHP 62 in guten Ausbeuten von 64-94%. Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> zeigten in ihren Experimenten, dass durch die milden Reaktionsbedingungen verschiedene funktionelle

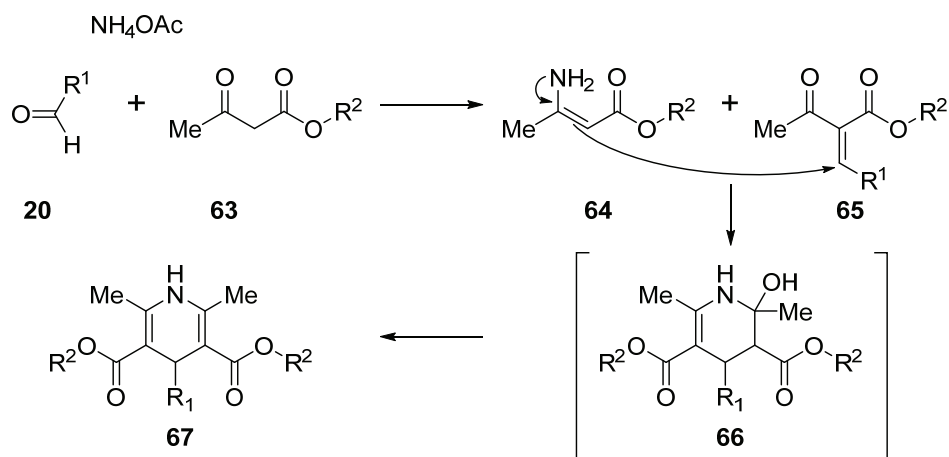
Gruppen akzeptiert werden und somit eine große Variationsvielfalt an DHP einfach zugänglich gemacht wird.

Diese Hantzsch-artige DHP-Synthese ist demnach für die Darstellung einer Substanzbibliothek erprobt und ermöglicht eine Vielzahl unterschiedlicher Derivate. Die, im Vergleich zu anderen DHP-Synthesen, einfach zugänglichen Ausgangsmaterialien machen die 4KR zu einem attraktiven Verfahren zur Erstellung von DHP-Substanzbibliotheken.<sup>[86]</sup> Die gleichbleibend guten Ausbeuten bei kurzer Reaktionszeit und milden Reaktionsbedingungen sind ein weiterer Vorteil dieser Methode. Da die von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> dargestellten Verbindungen ähnliche Strukturmerkmale wie DHP **FLI-06** aufweisen, wurde diese 4KR als Startpunkt zur Synthese der Verbindungen in der vorliegenden Arbeit gewählt.

Die mechanistische Betrachtung der 4KR ermöglicht eine gezielte Syntheseplanung sowie eine Steuerung der Reaktion, um die Ausbeuten des gewünschten Reaktionsprodukts zu maximieren und Nebenreaktionen zu minimieren.<sup>[122]</sup> Durch Kenntnis des Reaktionsverlaufs kann z. B. abgeschätzt werden, ob für spezifische Endgruppen eine Schutzgruppenstrategie geplant werden muss oder wie diese Funktionen anderweitig eingeführt werden können.

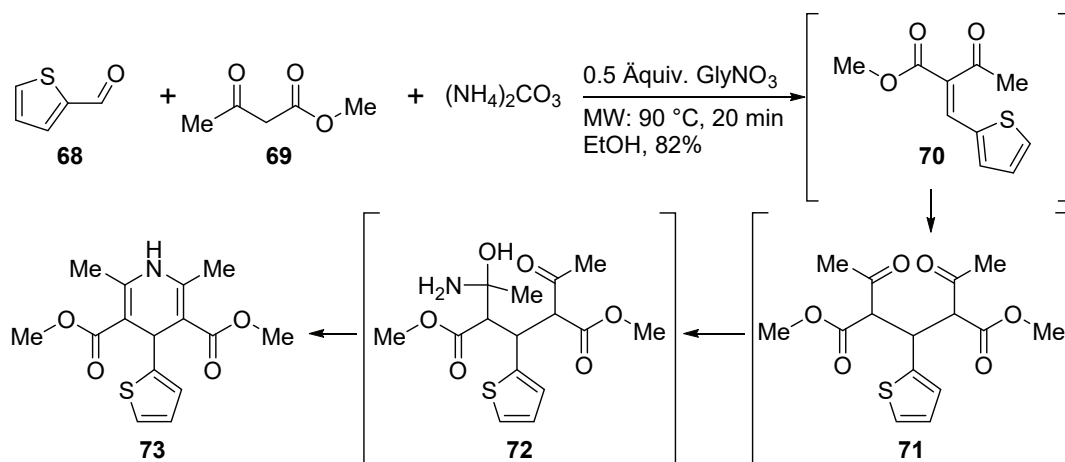
## 1.6. Bisherige Erkenntnisse zum Mechanismus der Hantzschen Dihydropyridin-Synthese

Der Mechanismus der Hantzschen DHP-Synthese zählt mit zu den komplexesten unter den MKR.<sup>[86]</sup> Bislang gibt es nur wenige Ansätze einer eingehenden mechanistischen Betrachtung. Eine Pionierarbeit, die wesentlich zum Verständnis der 3KR beigetragen hat, erbrachten 1986 Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>. Mittels <sup>15</sup>N- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie wurde abgeleitet, dass bei der Umsetzung von  $\beta$ -Carbonylverbindungen **63** mit Ammoniumacetat und Aldehyden **20** stets dieselben zwei Intermediate in der Reaktion gebildet werden (Abbildung 19). Zum einen Enamin **64**, das bereits wenige Minuten nach Reaktionsbeginn nachweisbar war, zum anderen Chalkon **65**, welches erst nach mehreren Stunden beobachtet wurde. Beide Zwischenverbindungen konnten über den kompletten Reaktionszeitraum verfolgt werden. Die Umsetzung der synthetisierten Intermediate **64** und **65** ergab das erwartete DHP **67**. Aufgrund der Abwesenheit weiterer spektroskopisch nachvollziehbarer Intermediate wurde der Verlauf des Ringschlusses über Intermediat **66** geschlussfolgert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hantzschen DHP-Synthese besteht nach Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> in der Michaeladdition von Enamin **64** an Chalkon **65**.



**Abbildung 19:** Verlauf der Hantzsch DHP-Synthese nach Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>

2014 untersuchten Kumar *et al.*<sup>[98]</sup> die Hantzsch DHP-Synthese mittels Q-TOF-Elektrosprayionisations-Massenspektroskopie (ESI-MS). Diese Methode ist besonders geeignet, um ionische oder ionisierte Zwischenverbindungen in der Reaktion nachzuweisen.<sup>[124]</sup> Kumar *et al.*<sup>[98]</sup> untersuchten die mit Glycinnitrat (GlyNO<sub>3</sub>) katalysierte Umsetzung von Thiophen-2-carbaldehyd (**68**), 3-Oxobuttersäuremethylester (**69**) und Ammoniumcarbonat zu DHP **73** (Abbildung 20).



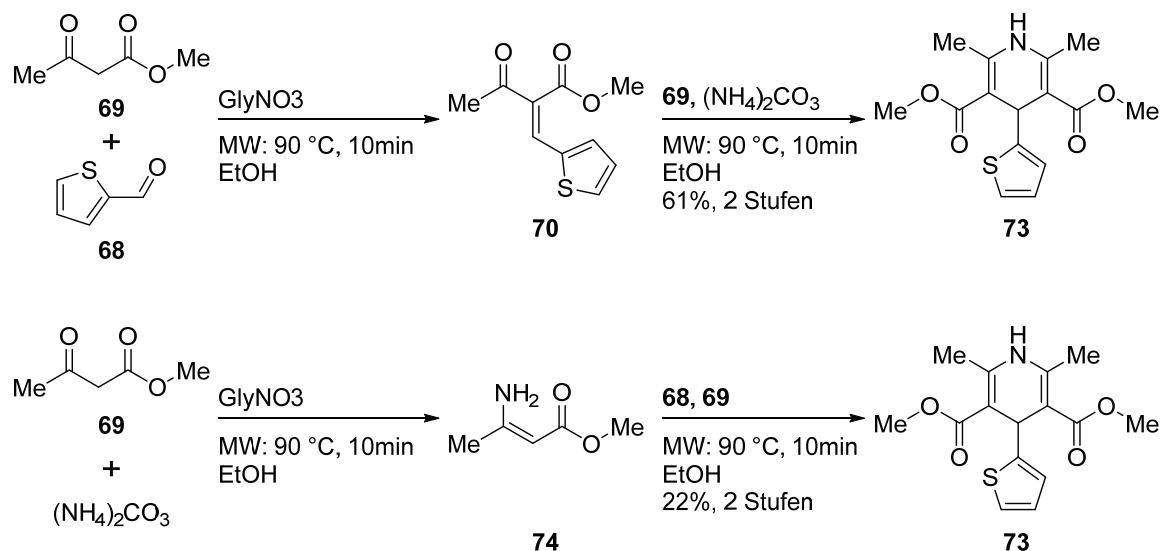
**Abbildung 20:** Erkenntnisse<sup>[98]</sup> zum Mechanismus der 3KR nach Hantzsch

Die Umsetzung wurde für 20 min bei 90 °C in Ethanol geführt und nach jeweils 10 min ein Aliquot der Reaktionslösung analysiert. Im Totalionenstrom (TIC *total ion chromatogram*) konnten die Molekülionen der Zwischenverbindungen **70**, **71** und **72** beobachtet werden.

Durch Kontrollexperimente (Abbildung 21) belegten Kumar *et al.*<sup>[98]</sup>, dass eine Umsetzung von Aldehyd **68** und  $\beta$ -Ketoester **69** unter den angegebenen Reaktionsbedingungen zu Michaelakzeptor **70** führt. Eine Folgeumsetzung mit  $\beta$ -Ketoester **69** und Ammoniumcarbonat ergab das erwartete DHP **73**. Weiterhin konnten sie durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **69** und

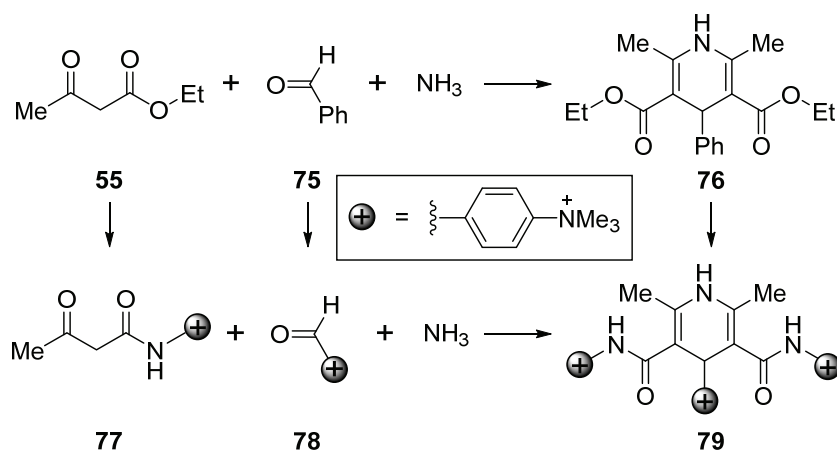


Ammoniumnitrat Enamin **74** als zweite mögliche Zwischenverbindung nachweisen. Die Umsetzung des Enamins **74** mit Aldehyd **68** und 3-Oxobuttersäuremethylester (**69**) zu DHP **73** zeigte im Experiment deutlich schlechtere Ausbeuten. Daraus schlossen Kumar *et al.*<sup>[98]</sup>, dass unter den gewählten Bedingungen die Synthese symmetrischer DHP bevorzugt über die Diketonverbindung **70** verläuft.



**Abbildung 21:** Experimente zur Ermittlung des bevorzugten Reaktionswegs der 3KR

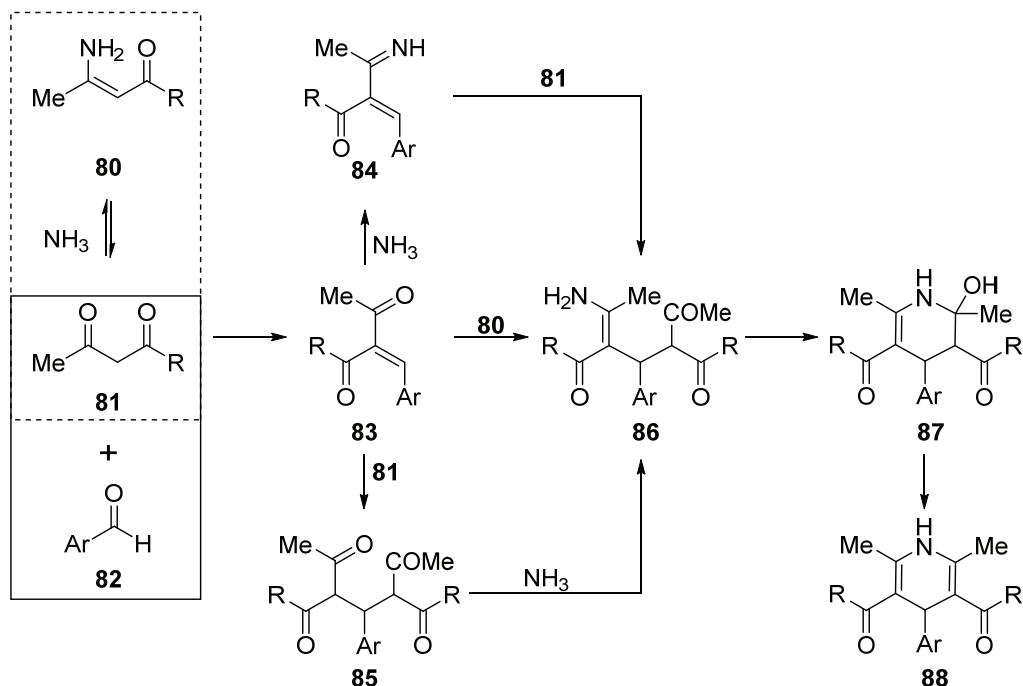
Zur Klärung des Reaktionsverlaufs verfolgten Garden *et al.*<sup>[125]</sup> die Hantzsche DHP-Synthese ebenfalls mittels ESI-MS. Zur besseren Untersuchung des Mechanismus setzten sie Ausgangsmaterialien ein (**77** und **78**), die eine permanente Ladung trugen (Abbildung 22). Somit ließen sich ladungsmarkierte Reaktionsprodukte durch Massenspektroskopie einfacher verfolgen.



**Abbildung 22:** Durch ladungsmarkierte Ausgangsverbindungen lassen sich Reaktionsprodukte leichter nachvollziehen.

Die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **55**, Benzaldehyd **75** und Ammoniak zu DHP **76** erfolgte bei 60 °C in Ethanol. Aliquote wurden nach 10 min, 2 h und 48 h genommen und mittels ESI-MS

untersucht. Garden *et al.*<sup>[125]</sup> fanden, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen mehrere Wege zur Darstellung des symmetrischen DHP möglich sind (Abbildung 23).



**Abbildung 23:** Mögliche Reaktionspfade der symmetrischen DHP-Synthese nach Garden *et al.*<sup>[125]</sup>

Zunächst konnte gezeigt werden, dass die β-Diketonverbindung **81** im Ammoniak-abhängigen Gleichgewicht mit Enamin **80** steht. Dieses Gleichgewicht wurde bereits nach 10 min beobachtet und deckt sich mit den Resultaten von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>. Weiterhin reagiert β-Diketon **81** mit Aldehyd **82** in einer Knoevenagelreaktion zu Enon **83**. Auch diese Umsetzung lässt sich sehr früh im Ablauf der 3KR beobachten. Eine direkte Reaktion des Michaelakzeptors **83** mit Enamin **80** konnte festgestellt werden. Allerdings trägt diese Teilreaktion nur geringfügig zum Reaktionsfortschritt bei.

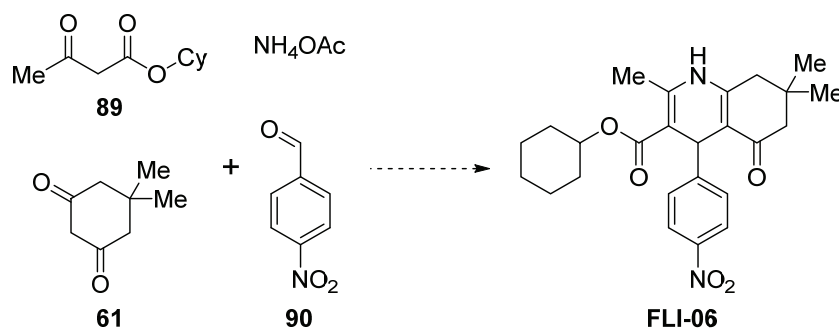
Eine deutlich schnellere Umsetzung von Enon **83** konnte mit Ammoniak zu Imin **84** beobachtet werden. Die Zwischenverbindung **84** war bereits nach 10 min in der Reaktionslösung nachweisbar. Diketon **85** konnte erst nach 2 h nachgewiesen werden, weshalb von einer langsameren Umsetzung ausgegangen werden muss. Es zeigte sich jedoch, dass alle nachgewiesenen Intermediate **83**, **84** und **85** zur Schlüsselverbindung **86** reagierten. Verbindung **86** wurde bereits nach 10 min in der Reaktionslösung beobachtet und war bis zum Ende der Betrachtung nachweisbar. Da Intermediat **86** nach so kurzer Zeit nur über Imin **81** erhalten werden kann, schlussfolgerten Garden *et al.*<sup>[125]</sup>, dass dies der bevorzugte Reaktionspfad der symmetrischen DHP-Synthese sein muss. Die Zyklisierung der Verbindung **86** zu DHP **88** müsste über die Zwischenverbindung **87** ablaufen.

Nach Garden *et al.*<sup>[125]</sup> verläuft die Reaktion somit stets über die beiden Schlüsselverbindungen **83** und **86**. Da für den Reaktionsfortschritt Enon **83** den Flaschenhals der Reaktion darstellt, wäre die Bildung des Michaelakzeptors **83** der geschwindigkeitslimitierende Schritt der Reaktion.

Der mechanistische Pfad (Abbildung 23: **83**→**86**→**87**→**88**), der nach Garden *et al.*<sup>[125]</sup> am wenigsten zum Reaktionsfortschritt beiträgt, entspricht dem vorgeschlagenen Mechanismus von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>. Der Reaktionsweg **83**→**85**→**86**→**87**→**88** entspricht dem Verlauf der DHP-Synthese nach Kumar *et al.*<sup>[98]</sup>. Der nach den Beobachtungen von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> bevorzugte Reaktionsweg **83**→**84**→**86**→**87**→**88** wurde zuvor nicht beobachtet.

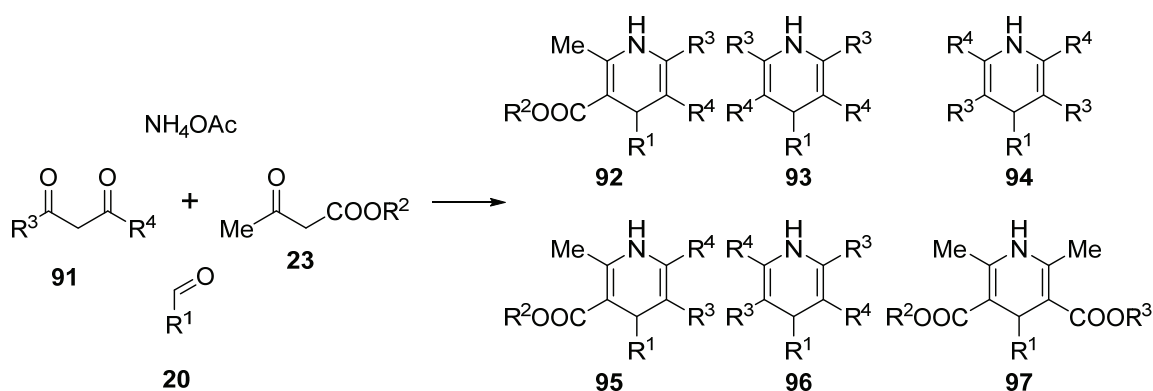
Die z. T. widersprüchlichen Schlussfolgerungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>, Kumar *et al.*<sup>[98]</sup> und Garden *et al.*<sup>[125]</sup> können damit zusammenhängen, dass der Verlauf der Hantzschen 3KR von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängig ist. Dabei spielen Faktoren wie Lösungsmittel, pH-Wert, Katalysator und die Substitution der Ausgangsverbindungen eine entscheidende Rolle.<sup>[86]</sup> Dies zeigt, wie komplex der Mechanismus der Hantzschen DHP-Synthese bereits bei der 3KR ist.

Für die Darstellung gekreuzter DHP kann analog zu den Experimenten von Evans und Gestwicki<sup>[85],[126]</sup> von einer 4KR ausgegangen werden. Die Synthese von DHP **FLI-06** würde demnach als Resultat einer Umsetzung von Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) mit Ammoniumacetat gelingen (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Geplante Synthese von **FLI-06** basierend auf Experimenten von Evans und Gestwicki<sup>[85],[126]</sup>

Die Komplexität des Ablaufs wird durch die unterschiedlichen Reaktivitäten der Ausgangsverbindungen deutlich erhöht. In der 4KR von Diketonverbindung **91**,  $\beta$ -Ketoester **23**, Aldehyd **20** und Ammoniumacetat sind nun sogar sechs DHP als Produkt möglich (Abbildung 25): die beiden gekreuzten DHP **92** und **95**, die sowohl einen Diketon- als auch einen  $\beta$ -Ketoester-Anteil aufweisen, drei symmetrische DHP mit doppeltem Diketonanteil **93**, **94** und **96** sowie ein symmetrisches DHP mit doppeltem Carboxylrest **97**.

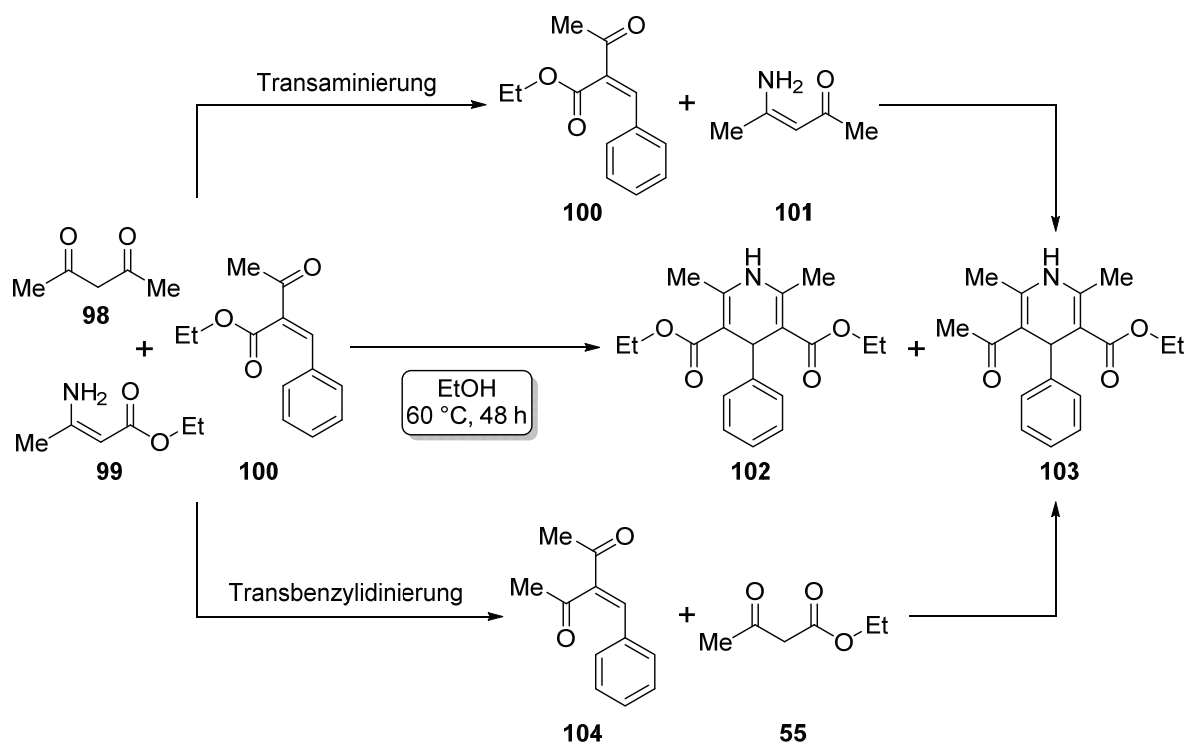


**Abbildung 25:** Übersicht denkbarer DHP aus der 4KR

Die von Evans und Gestwicki<sup>[85],[126]</sup> beschriebene Synthesen (Abbildung 18) lieferten jedoch stets nur die gekreuzten DHP **62** als Reaktionsprodukt. Es ist daher zu hinterfragen, wieso das gekreuzte DHP bevorzugt gebildet wird und in welcher mechanistischen Abfolge dies geschieht. Die nicht widerspruchsfreien Erkenntnisse aus den mechanistischen Untersuchungen zur 3KR können nicht ohne weiteres adaptiert werden. Sie können lediglich als Anhaltspunkte für weiterführende Untersuchungen dienen.

Eine mechanistische Betrachtung der gekreuzten DHP-Synthese mit linearen 1,3-Diketonen führten Garden *et al.*<sup>[125]</sup> durch (Abbildung 26). Sie untersuchten die Umsetzung von Pentan-2,4-dion (**98**), Enamin **99** und Enon **100** in Anwesenheit von 1 Äquiv. Essigsäure. Umgehend zeigte sich die Einstellung eines Gleichgewichts von Enamin **99** mit Enamin **101**. Das Experiment ergab, dass das symmetrische DHP **102** 50% häufiger auftrat als das gekreuzte DHP **103**.

Eine Wiederholung des Experiments ohne Essigsäure ergab, dass sich das Gleichgewicht der beiden Enamine **99** und **101** nicht einstellte und so ein 6-fach höherer Anteil des symmetrischen DHP **102** erhalten wurde. Aus den Untersuchungsergebnissen der 3KR folgerten Garden *et al.*<sup>[125]</sup>, dass Enamin **101** generell nur einen geringen Anteil am Reaktionsverlauf haben kann.



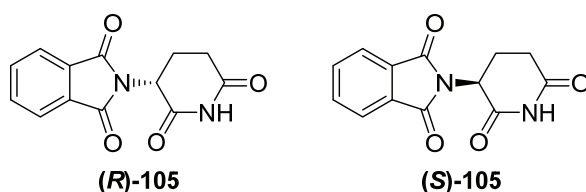
**Abbildung 26:** Ergebnisse zur Untersuchung des Reaktionsverlaufs der gekreuzten DHP-Synthese nach Garden *et al.*<sup>[125]</sup>

Im neutralen und basischen Milieu überwiegt die Addition des Enaminoesters **99** an Enon **100**, was zu einem deutlich höheren Anteil des symmetrischen DHP **102** führte. Unter sauren Reaktionsbedingungen konnte eine Transbenzylidination zu Enon **104** beobachtet werden. Die anschließende 1,4-Addition des Enamins **99** wird als Hauptreaktionsweg zum gekreuzten DHP **103** betrachtet. Auch bei diesem Verlauf der Umsetzung ist davon auszugehen, dass die Bildung der Michaelakzeptoren **100** bzw. **104** der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion ist.<sup>[125]</sup>

Die bereits bei der 3KR festgestellte Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von den gewählten Ausgangsverbindungen und Reaktionsbedingungen ist auch bei der 4KR zu vermuten. Eine nähere Untersuchung der dieser Arbeit zugrunde liegenden DHP-Synthese (Abbildung 24) ist demnach erforderlich. Nach Möglichkeit sollen durch Klärung des Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese geeignete Reaktionsbedingungen für die Darstellung der angestrebten gekreuzten Produkte abgeleitet werden.

### 1.7. Konformations- und Konfigurationsabhängigkeit der pharmakologischen Aktivität von Dihydropyridinen

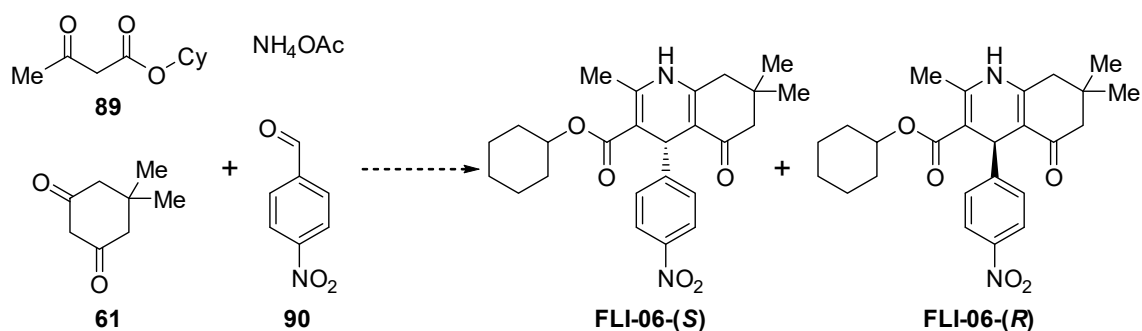
Wie wichtig die Konformation eines Wirkstoffs für dessen biologische Aktivität ist, kann am tragischen Beispiel des Schlafmittels Thalidomid (**105**) nachvollzogen werden. Thalidomid (**105**) wurde 1957 unter dem Handelsnamen Contergan<sup>®</sup> als rezeptfreies Beruhigungsmittel eingeführt. Thalidomid (**105**) galt als ungiftig und nebenwirkungsfrei. Allerdings zeigte sich nach einiger Zeit, dass die Einnahme von Contergan<sup>®</sup> während der Schwangerschaft zu schweren Fehlbildungen des Embryos führen konnte.<sup>[127]</sup> Nähere Untersuchungen ergaben eine unterschiedliche Wirkung der Enantiomere von Thalidomid (**105**) (Abbildung 27).



**Abbildung 27:** Darstellung der beiden Enantiomere von Thalidomid (**(R)-105** und **(S)-105**)

Während (*R*)-Thalidomid [**(R)-105**] beruhigend wirkt, verursacht (*S*)-Thalidomid [**(S)-105**] die Fehlbildung des Embryos in seiner Entwicklungsphase.<sup>[128]</sup> Auch eine Darstellung des reinen (*R*)-Enantiomers verhinderte nicht die Nebenwirkungen. Aufgrund der hohen *C-H*-Acidität des Thalidomids (**105**) kann eine Racemisierung des Stereozentrums bei physiologischem pH-Wert stattfinden, besonders nach Bindung am basischen Alkaloid.<sup>[128],[129]</sup> Daher ist es sehr wichtig, die biologische Aktivität der einzelnen Enantiomere eines Wirkstoffs getrennt voneinander zu betrachten.<sup>[130]</sup>

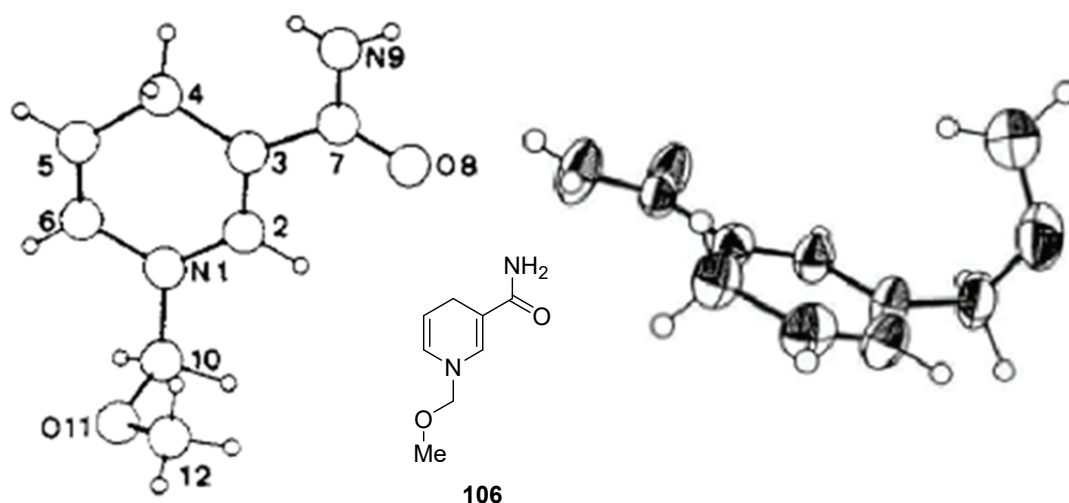
Symmetrisch substituierte DHP wie **Nifedipin** sind achirale Verbindungen. Unterschiedliche Substituenten am DHP-Ring führen jedoch zu chiralen Molekülen, deren Enantiomere sich in ihrer pharmakologischen Wirkung unterscheiden könnten. Bei der gekreuzten DHP-Synthese von **FLI-06** ist ein racemisches Gemisch der beiden Enantiomere **FLI-06-(R)** und **FLI-06-(S)** zu erwarten (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Für die 4KR von DHP **FLI-06** ist ein racemisches Gemisch der Enantiomere **FLI-06-(S)** und **FLI-06-(R)** zu erwarten.

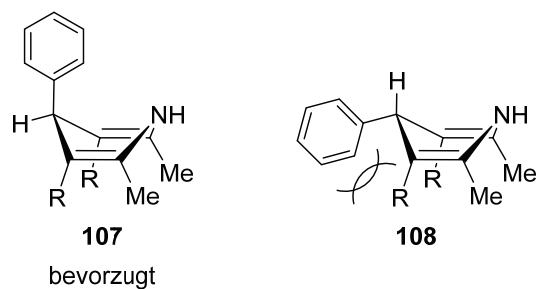
Zur Betrachtung der biochemischen Wirksamkeit von DHP **FLI-06** ist es notwendig, diese Enantiomere getrennt voneinander zu untersuchen. Goldmann und Stoltefuss<sup>[131]</sup> zeigten in ihrer Zusammenstellung ausführlich die strukturellen Eigenschaften verschiedener DHP und deren konformationsabhängige Wirkung am Beispiel ausgewählter CCB.

Glasfeld *et al.*<sup>[132]</sup> belegten durch Röntgenkristallstruktur-Analyse von DHP 1,4-Dihydro-1-(methoxymethyl)pyridin-3-carboxamid (**106**), dass DHP ohne Substituenten in 4-Position nahezu planar sind (Abbildung 29).



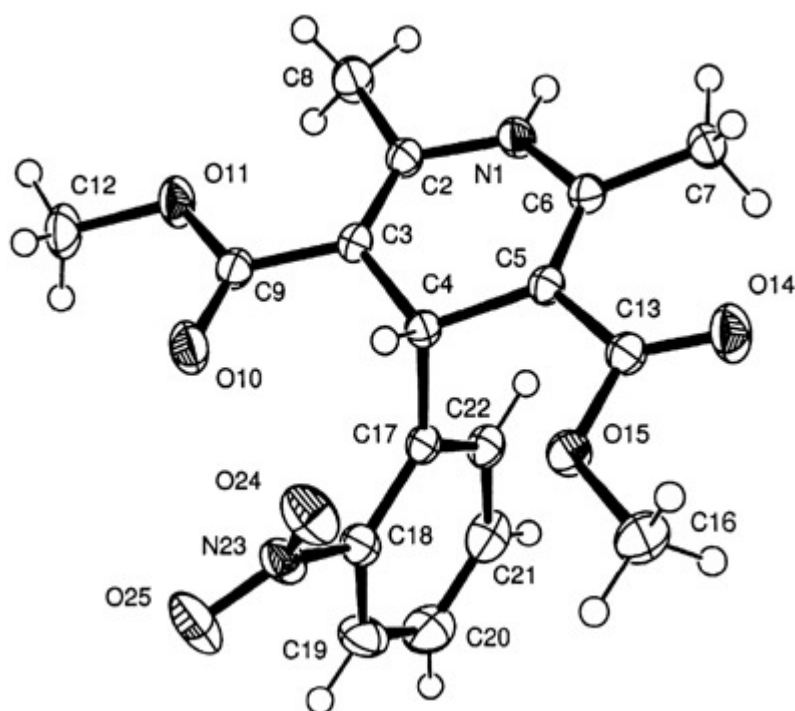
**Abbildung 29:** Kristallstruktur (links) und ORTEP-Diagramm (rechts) von DHP (**106**)<sup>[132]</sup>

4-Arylsubstituierte DHP nehmen bevorzugt eine flache Boot-Form ein.<sup>[131]</sup> Diese Vorzugskonformation ist durch repulsive Wechselwirkungen der Substituenten zu erklären.<sup>[132]</sup> Die Substituenten in 4-Position können demnach eine pseudo-axiale Stellung, wie bei Verbindung **107**, bzw. eine pseudo-äquatoriale Stellung, wie bei DHP **108** gezeigt, einnehmen (Abbildung 30). Der 4-Phenylsubstituent ist bei beiden Formen **107** und **108** orthogonal zum planaren Teil des DHP-Rings verdreht.<sup>[131],[133],[134]</sup>



**Abbildung 30:** Basierend auf Röntgenstrukturanalysen<sup>[133],[134]</sup> ergibt sich die allgemeine Struktur der Verbindungen **107** und **108** für 4-arylsubstituierte DHP.

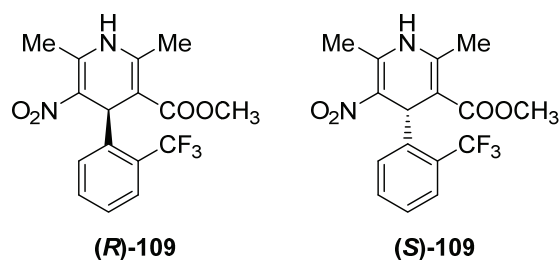
Diese Vorzugskonformation von DHP **107** kann auch bei **Nifedipin** nachvollzogen werden (Abbildung 31).



**Abbildung 31:** Kristallstruktur von Nifedipin

Die Stellung der Substituenten in 4-Position ist bei der pharmakologischen Wirkung von CCB entscheidend. Im direkten Vergleich zeigten DHP mit pseudo-axial gebundenen Substituenten eine dreifach höhere Aktivität als die Analoga mit pseudo-äquatorial gebundenem Rest.<sup>[135],[136]</sup> Im Fall von DHP BAY K 8644 **109** (Abbildung 32) konnte sogar eine entgegengesetzte Wirkung der beiden Enantiomere beobachtet werden. Während (*R*)-BAY K 8644 [(*R*)-**109**] eine calziumantagonistische Wirkung aufweist, konnte bei (*S*)-BAY K 8644 [(*S*)-**109**] eine calziumagonistische Aktivität nachgewiesen werden.<sup>[137]</sup>





**Abbildung 32:** Die beiden Enantiomere von BAY K 8644 **(R)-109** und **(S)-109** zeigen eine entgegengesetzte Wirkung auf Calciumkanäle.

Aus den bisherigen Erkenntnissen<sup>[131]</sup> zur Konformationsabhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von DHP als CCB lässt sich eine ähnliche Abhängigkeit für die DHP in dieser Arbeit vermuten. Es ist daher wichtig, die Enantiomere von **FLI-06** getrennt voneinander auf ihre biologische Aktivität zu untersuchen.

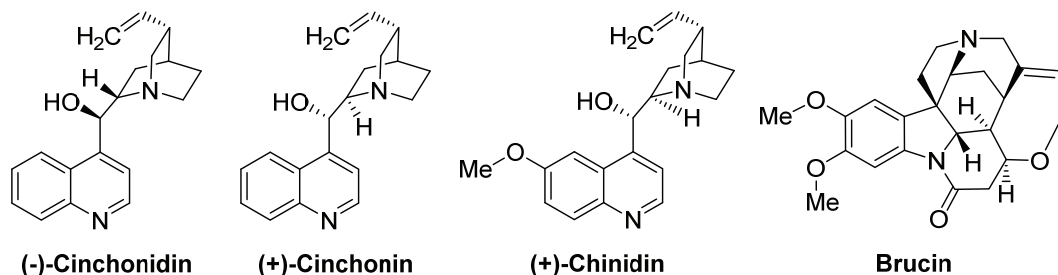
## 1.8. Methoden zur Anreicherung der enantiomerenreinen Dihydropyridine

Aufgrund ihres isostrukturellen Aufbaus haben Enantiomere in isotropen Medien die gleichen Eigenschaften. Daher ist es sehr schwierig, diese voneinander zu trennen.<sup>[138]</sup> Das racemische Gemisch kann jedoch Eigenschaften aufweisen, die von denen der einzelnen Enantiomere abweichen.<sup>[139]</sup> In den meisten Fällen lassen sich verstärkte Wechselwirkungen zweier gegensätzlicher Enantiomere beobachten. Dies äußert sich häufig in einer geringeren Löslichkeit und einem höheren Schmelzpunkt des Racemats gegenüber dem reinen Enantiomer.<sup>[140]</sup> Die Löslichkeit des reinen Enantiomers kann etwa 2 bis 10-fach höher als die des Racemats liegen.<sup>[141]</sup> Bezogen auf einen pharmakologischen Wirkstoff würde die erhöhte Löslichkeit der enantiomerenreinen Verbindung eine deutliche Steigerung der Bioverfügbarkeit bewirken.<sup>[140],[142]</sup> Ein weiterer Vorteil enantiomerenreiner Verbindungen ist die erhöhte Konzentration der wirksamen Verbindung bei gleicher Applikationsmenge, da der Anteil des weniger wirksamen oder unwirksamen Enantiomers entfällt.<sup>[143]</sup> Aus diesen Gründen ist es notwendig, bereits bekannte Methoden zur Darstellung enantiomerenreiner DHP zu betrachten. Dafür stehen zwei Vorgehensweisen zu Auswahl: die Trennung des Racemats oder die selektive Synthese des gewünschten Enantiomers.

### 1.8.1. Trennung der Enantiomere durch diastereomere Salze

Das vorrangige Verfahren zur Trennung racemischer DHP basiert auf der Darstellung diastereomerer Salze aus der freien Carbonsäure des DHP mit enantiomerenreinen Basen.<sup>[131]</sup> Dazu muss entweder direkt die racemische DHP-Carbonsäure<sup>[144]</sup> synthetisiert werden oder

ein DHP mit einem leicht zu spaltenden Ester<sup>[145],[146]</sup>. Häufig verwendete chirale Basen zur Fällung von DHP sind **Cinchonidin**, **Cinchonin**, **Chinidin**, und **Brucin** (Abbildung 33).<sup>[131]</sup>



**Abbildung 33:** Auswahl chiraler Alkaloide zur Fällung diastereomerer Salze

Bei diesem Verfahren wird die unterschiedliche Löslichkeit der diastereomeren Salze genutzt, um eine Form durch Kristallisation selektiv anzureichern. Das DHP wird anschließend durch wiederholte Behandlung mit Salzsäure zurückgewonnen. Durch dieses Vorgehen können mit nur geringem Aufwand Enantiomerenüberschüsse (*ee enantiomeric excess*) von über 99% erreicht werden. Allerdings sind die Ausbeuten dieses Trennverfahrens oft sehr gering (ca. 10%).<sup>[147]</sup>

### 1.8.2. Trennung der Enantiomere durch diastereomere Ester

Die Enantiomerentrennung durch diastereomere Ester ist anderen Trennverfahren in der synthetischen Ausbeute sowie der Enantiomerenreinheit überlegen.<sup>[131]</sup> Auch hier werden unterschiedliche physikalische Eigenschaften der Diastereomere genutzt, um diese durch Chromatografie zu trennen bzw. ein Diastereomer durch Kristallisation anzureichern. Die Spaltung des optisch aktiven Alkohols kann durch Umesterung<sup>[148]</sup>,  $\beta$ -Eliminierung<sup>[149]</sup> oder Hydrogenolyse<sup>[150]</sup> erreicht werden.

Vorteil dieser Trennmethode ist die große Variationsvielfalt in der Anwendung. Es können die jeweils besten Substituenten für das jeweilige Trennproblem verwendet werden. Nachteil dieser Variante ist der hohe Materialaufwand in Relation zum gewonnen enantiomerenreinen DHP. Die chiralen Alkohole müssen meist im Vorfeld aufwendig synthetisiert werden, und eine Wiederverwendung ist oft nicht möglich.<sup>[131]</sup>

### 1.8.3. Chromatografische Enantiomerentrennung

Die Trennung des racemischen DHP-Gemischs kann durch Verwendung chiraler stationärer Phasen erfolgen.<sup>[151]</sup> Auf der Basis von  $\beta$ -Cyclodextrinen<sup>[152]</sup>, Methylacrylaten<sup>[153]</sup>, Glycoproteinen<sup>[154]</sup> sowie Zellulosederivaten<sup>[155]</sup> wurden speziell für die Enantiomerentrennung von DHP verschiedene chirale stationäre Phasen entwickelt. Da die Wechselwirkungen zwischen DHP und stationärer Phase sehr spezifisch sind, ist davon auszugehen, dass eine nur geringe Variation in der DHP-Struktur eine deutliche Abnahme der Trennwirkung hervorruft. Weiterhin wurde diese Trennmethode hauptsächlich für analytische Verfahren entwickelt. Daher ist eine Trennung im größeren Maßstab meist kosten- und zeitintensiv.<sup>[156]</sup>

Nachteil der Trennung racemischer DHP-Gemische ist der Verlust eines Großteils der Verbindungen. Da nur ein Enantiomer die gewünschte pharmakologische Wirkung aufweist, werden 50% der Verbindung, das inaktive Enantiomer, verworfen. Dies wiegt besonders schwer, wenn die zur DHP-Synthese benötigten Ausgangsverbindungen teuer oder aufwendig darzustellen sind. Daher ist es wünschenswert, die Konfiguration des chiralen Zentrums am DHP-Ring bereits während der Synthese zu beeinflussen und somit die Darstellung eines Enantiomers zu bevorzugen. Dazu wurden verschiedene Vorgehensweisen berichtet.<sup>[131],[157]</sup>

### 1.8.4. Enantioselektive Dihydropyridin-Synthese

Die enantioselektive Synthese von DHP basiert hauptsächlich auf der Verwendung chiraler Hilfsstoffe. Da bislang keine metallkatalysierte enantioselektive Synthese von DHP literaturbekannt ist, erfolgt die Darstellung durch Zuhilfenahme organischer Substanzen. Dieses Vorgehen wird als Organokatalyse bezeichnet.<sup>[157]</sup>

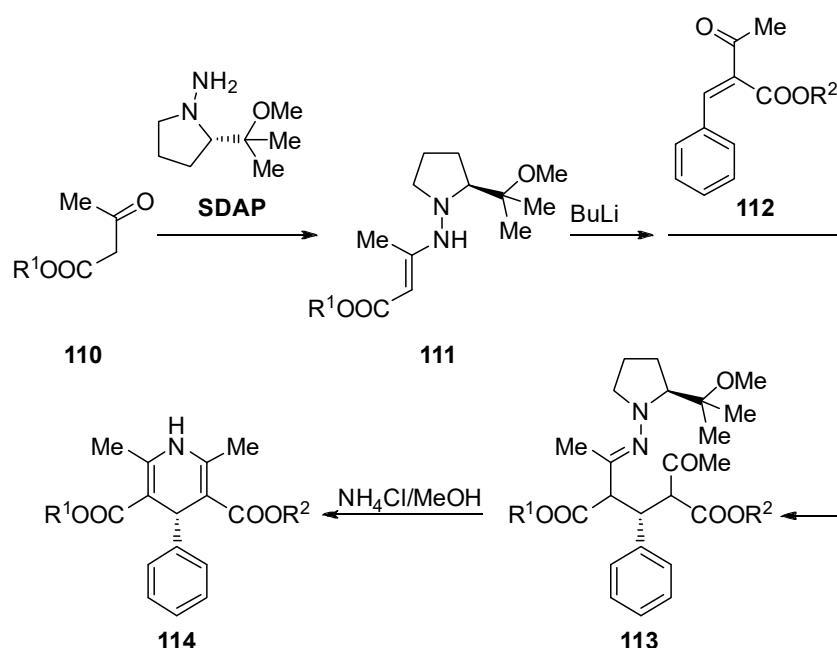
Der relativ junge Begriff wurde von Langenbeck<sup>[158],[159]</sup> Ende der 20er Jahre geprägt. Die Organokatalyse umfasst die Verwendung niedermolekularer organischer Verbindungen, um chemische Reaktionen zu katalysieren. Es werden mechanistisch zwei Teilfelder unterschieden: die kovalente und die nicht-kovalente Organokatalyse.

Im Falle der kovalenten Organokatalyse verbinden sich Katalysator und Substrat temporär kovalent miteinander. Bei der nicht-kovalenten Organokatalyse werden Wasserstoffbrückenbindungen oder Ionenpaare gebildet.<sup>[160]</sup>

Die geringen Einsatzmengen der nicht-toxischen Katalysatoren (5-10 mol%) sowie die Möglichkeit, diese wiederzuverwenden, machen die Strategie der Organokatalyse sehr attraktiv.<sup>[157]</sup> Es liegt daher nahe, für die Darstellung enantiomerenreiner DHP literaturbekannte Verfahren der asymmetrischen Synthese zu betrachten.

#### 1.8.4.1. Strategien der kovalenten Organokatalyse

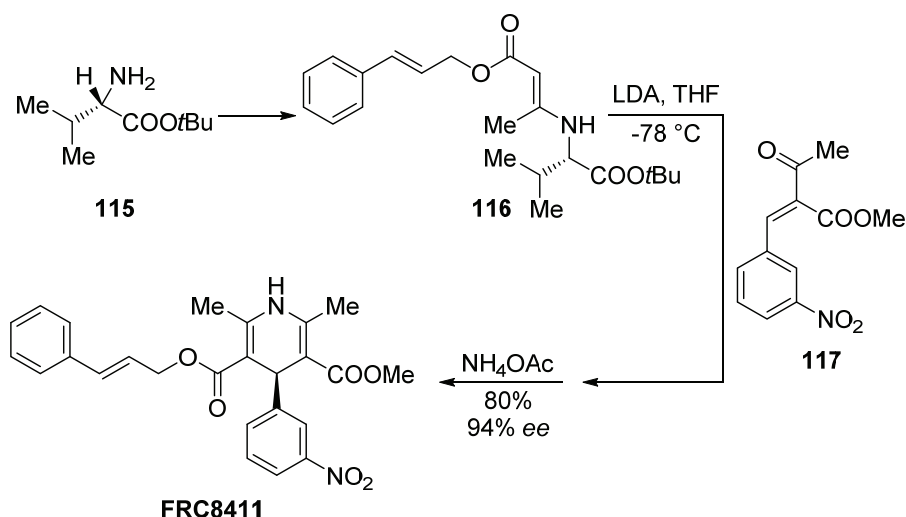
Enders *et al.*<sup>[161]</sup> gelang es 1988, eine enantioselektive DHP-Synthese durchzuführen, bei der die Stereochemie über eine Stickstofffunktionalisierung eingebracht wird (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Enantioselektive DHP-Synthese nach Enders *et al.*<sup>[161]</sup>

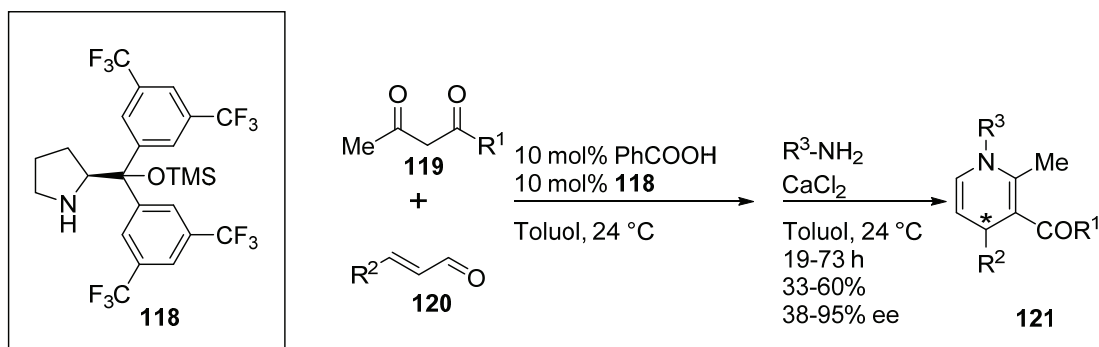
Die Umsetzung des Hydrazons **SADP** als chirales Auxiliar mit  $\beta$ -Ketoester **110** ergibt Enamin **111**, welches nach Aktivierung mit  $BuLi$  eine Michaeladdition mit Enon **112** eingeht. Anschließende Umsetzung der erhaltenen Zwischenverbindung **113** mit Ammoniumchlorid spaltet das Hydrazon **SADP**, und es wird das gewünschte DHP **114** mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu 90% erhalten.<sup>[161]</sup>

Eine Variante der Methode von Enders *et al.*<sup>[161]</sup> mit Aminosäurederivaten wurde für die beinahe enantiomerenreine Darstellung (94% *ee*) von DHP **FRC8411** beschrieben (Abbildung 35).<sup>[162]</sup> Valin-*tert*-butylester **115** wird bei dieser Methode zum chiralen 3-Aminocrotonsäureester **116** umgesetzt. Anschließende Metallierung mit  $LDA$  und Michaeladdition an Enon **117** ergab nach Substitution des Valinesters mit Ammoniumacetat das gewünschte DHP **FRC8411** mit guten Ausbeuten (80%).



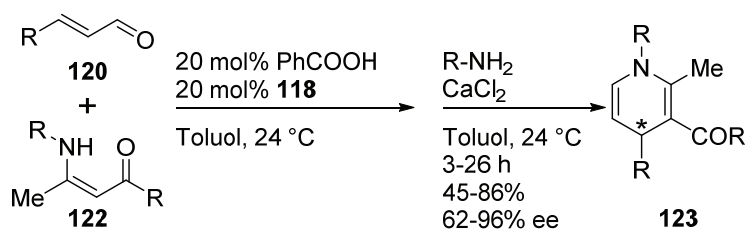
**Abbildung 35:** Enantioselective Synthese von DHP **FRC8411**<sup>[162]</sup>

Jørgensen *et al.*<sup>[163]</sup> berichteten über eine enantioselective Synthese von DHP **121**, die durch die Kombination von Prolinderivat **118** und Benzoesäure katalysiert wurde (Abbildung 36). Die Umsetzung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyde **120** mit  $\beta$ -Carbonylverbindungen **119** und primären Aminen ergab DHP **121** in Ausbeuten von 33-60% bei einem *ee* von 38-95%.



**Abbildung 36:** Enantioselective DHP-Synthese nach Jørgensen *et al.*<sup>[163]</sup>

Die Methode von Jørgensen *et al.*<sup>[163]</sup> wurde 2011 von Kanger *et al.*<sup>[164]</sup> aufgegriffen. Sie verwendeten die zuvor synthetisierten  $\beta$ -Enamine **122** in der Umsetzung mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **120** zu dem unsymmetrischen DHP **123**. So erhöhten sie die Ausbeuten (45-85%) und die Enantioselectivität (62-96% *ee*) gegenüber der Synthese von Jørgensen *et al.*<sup>[163]</sup> (Abbildung 37).



**Abbildung 37:** Enantioselective DHP-Synthese von Kanger *et al.*<sup>[164]</sup>

#### 1.8.4.2. Strategien der nicht-kovalenten Organokatalyse

Eine Methode der nicht-kovalenten Organokatalyse zur Darstellung von DHP beschrieben 2007 Renaud *et al.*<sup>[165]</sup>. Die Michaeladdition von Enamin **125** und Zimtaldehyd **54** zu DHP **126** wurde durch Verwendung des Phosphorsäurediesters **124** unterstützt (Abbildung 38). Es wurde angenommen, dass die Aktivierung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds **54** durch Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zum Katalysator **126** erfolgt.<sup>[166]</sup> Die Umsetzung zu DHP **126** ergab einen *ee* von 50%.

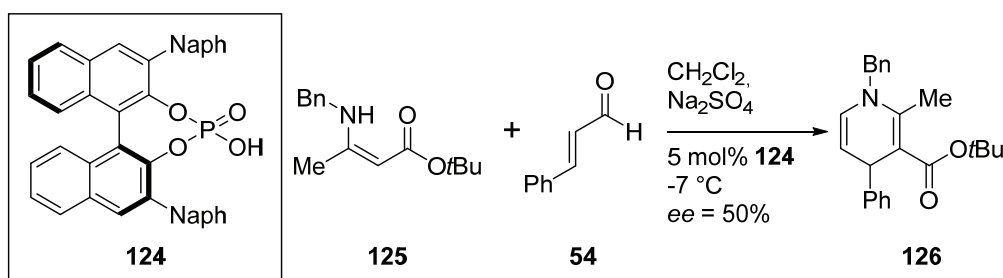


Abbildung 38: Enantioselective DHP-Synthese nach Renaud *et al.*<sup>[165]</sup>

Eine alternative Art der nicht-kovalenten Organokatalyse beschrieben 2010 Takemoto *et al.*<sup>[167]</sup> (Abbildung 39). Statt der Phosphorsäurediester verwendeten sie einen bifunktionalen Katalysator, bestehend aus der Brønstedtsäure Difluoressigsäure **129** und dem Thioharnstoffderivat **127**. Durch die so katalysierte Umsetzung von Enamin **128** mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden **120** erhielten sie DHP **130** in guten Ausbeuten (55-96%) und zufriedenstellender Enantioselectivität (38-80% *ee*).

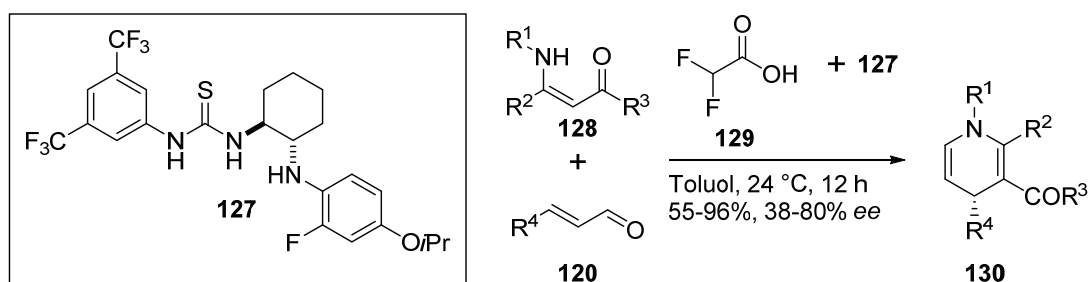


Abbildung 39: Enantioselective Organokatalyse von Takemoto *et al.*<sup>[167]</sup>

Die von Renaud *et al.*<sup>[165]</sup> beschriebene DHP-Synthese wurde von anderen Arbeitsgruppen<sup>[126],[168],[169],[170]</sup> übernommen und weitere Derivate des Phosphorsäurediesters untersucht. Insbesondere die Berichte von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> sind für die vorliegende Arbeit von großem Interesse. Die Autoren untersuchten unter anderem die Umsetzung von Dimedon (**61**) mit 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) und Benzaldehyd **75** mit Ammoniumacetat in Anwesenheit verschiedener Phosphorsäurediester **131** zu DHP **132**. (Abbildung 40).

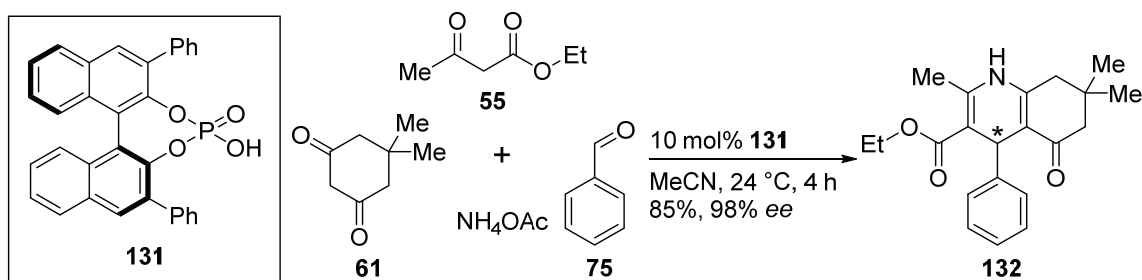


Abbildung 40: Enantioselektive 4KR nach Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup>

Sie beschrieben mehr als 17 verschiedene Experimente nicht nur mit guten Ausbeuten (66-94%) sondern auch mit hervorragender Enantioselektivität (87 - 99% *ee*) und dies bei kurzer Reaktionszeit (3-5 h).<sup>[126]</sup> Die höchsten *ee*-Werte wurden bei Verwendung aromatischer Aldehyde erreicht, die Umsetzung mit aliphatischen Aldehyden zeigte hingegen keinerlei Enantioselektivität.

Die von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschriebene enantioselektive Synthese ist die erste ihrer Art für die Hantzsche 4KR.<sup>[157]</sup> Die strukturelle Ähnlichkeit der von den Autoren dargestellten Verbindung **132** mit DHP **FLI-06**, verbunden mit der nachgewiesenen hohen Akzeptanz der Methode gegenüber Strukturvariationen, macht diese enantioselektive Synthese für die vorliegende Arbeit hochinteressant. Es war denkbar, dass sich auch die angestrebten Strukturvariationen von DHP **FLI-06** so enantioselektiv darstellen lassen sollten.

## 1.9. Ziele der Arbeit

### 1.9.1. Betrachtung des Mechanismus der 4-Komponentenreaktion

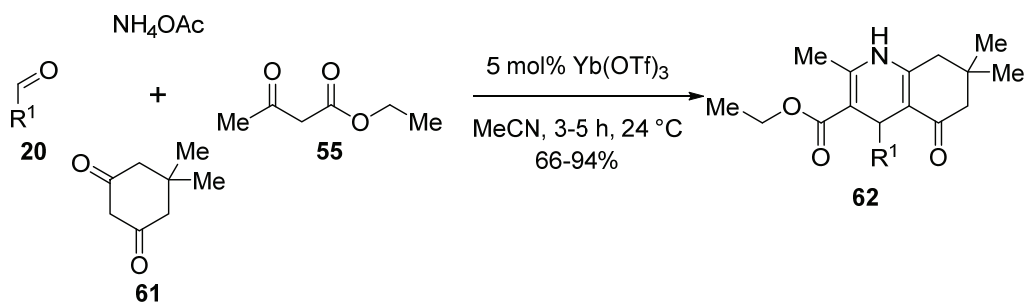
Die bisherigen Untersuchungen<sup>[98],[123],[125]</sup> des Reaktionsverlaufs der Hantzschschen DHP-Synthese erfolgten mit analytischen Verfahren im Reaktionsgemisch. Lassen sich darin Zwischenstufen nachweisen, so bedeutet dies jedoch noch nicht, dass diese Verbindungen auch den Reaktionskanal plausibel beschreiben. Es besteht daher die Gefahr, Nebenprodukte fälschlicherweise als Schlüsselintermediate zu definieren. Dieser Sachverhalt ist unter dem Begriff des Curtin-Hammett-Prinzips bekannt. Es besagt, dass auch eine Zwischenverbindung, die nur in geringen Konzentrationen vorliegt, produktbestimmend sein kann, wenn diese über den Reaktionsweg mit dem energieärmsten Übergangszustand führt.<sup>[171],[172]</sup>

Daher ist es besonders für die Untersuchung der 4KR wichtig, die Reaktion in plausible Elementarschritte zu zerlegen. Weiterhin müssen gezielt hypothetische Intermediate synthetisiert werden, um diese in der Reaktion nachzuweisen und deren Struktur zu bestätigen. Durch Umsetzung der Intermediate kann die DHP-Synthese rekonstruiert und der Reaktionspfad nachvollzogen werden. Sollte es sich bei den hypothetischen Intermediaten um tatsächliche Schlüsselverbindungen der 4KR handeln, so muss experimentell belegt werden, dass durch Umsatz des Intermediats bei Reaktionsbedingungen auch das gewünschte Produkt entsteht. Alternativ kann der Reaktionsverlauf anhand eines „Störungsansatzes“ untersucht werden.<sup>[173]</sup> Dabei wird die Produktbildung in Abhängigkeit geänderter oder entfernter Einzelkomponenten beobachtet. Durch ein solches Vorgehen lassen sich möglicherweise noch offene Fragen der 4KR beantworten.

So ist zu klären, ob die 4KR zur Darstellung von **FLI-06** über eine schrittweise Addition der Reaktanten verläuft oder verschiedene Teilreaktionen unabhängig voneinander stattfinden und sich die Intermediate in einem finalen Schritt zum DHP vereinigen.

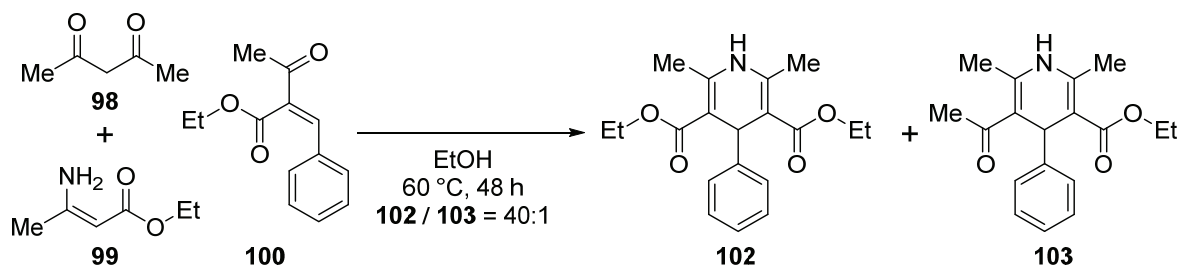
Weiterhin ist zu untersuchen, weshalb nach Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> die Bildung des gekreuzten DHP **62** als Hauptverbindung zu erwarten ist (Abbildung 41). Bei der Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten Umsetzung von Dimedon (**61**), Ammoniumacetat, 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) mit verschiedenen Aldehyden **20** wurde die Entstehung eines symmetrischen DHP nicht beschrieben.<sup>[85]</sup>





**Abbildung 41:** Die von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> beschriebene Synthese ergab stets das gekreuzte Reaktionsprodukt **62**.

Demgegenüber zeigen die Ergebnisse von Garden *et al.*<sup>[125]</sup>, dass in deren Experiment überwiegend das symmetrische DHP **102** und nur eine geringe Menge des unsymmetrischen DHP **103** gebildet wird (Abbildung 42).



**Abbildung 42:** Garden *et al.*<sup>[125]</sup> beobachteten stets eine bevorzugte Bildung des symmetrischen DHP **102**.

Die Experimente von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> sowie Garden *et al.*<sup>[125]</sup> unterscheiden sich in der Wahl der Ausgangsverbindungen und der Reaktionsparameter wie Lösungsmittel, Temperatur und Katalysator. Daher müssen die jeweiligen Auswirkungen dieser Aspekte auf die 4KR ermittelt werden.

Dabei sollte der Einfluss des Katalysators  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  auf die 4KR genauer betrachtet werden. Die Verwendung von Lewis-sauren Katalysatoren wie z. B.  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  wurde als effiziente Methode beschrieben, die Reaktionszeit der Hantzsch DHP-Synthese deutlich zu verringern.<sup>[85],[121]</sup> Bislang ist jedoch nicht geklärt, welcher Teilschritt der 4KR damit unterstützt wird. Daher ist es zunächst erforderlich, den beschriebenen Einfluss von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  auf die 4KR zu reproduzieren. Durch Betrachtung des Reaktionsverlaufs der Umsetzung mit  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  im Vergleich zu der nicht-katalysierten Reaktion können Unterschiede festgestellt werden. Dabei ist zu untersuchen, ob eine beschleunigende Wirkung des Katalysators auf die Bildungsgeschwindigkeit von Schlüsselintermediaten zu beobachten ist oder ob ein alternativer Reaktionspfad, der zuvor eine untergeordnete Rolle spielte, katalysiert wird und somit vermehrt zur Darstellung des gekreuzten DHP beiträgt.

Die Brønstedsäure-katalysierte Umsetzung der 4KR zur Darstellung gekreuzter DHP wurde ebenfalls von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschrieben. Eine detaillierte mechanistische

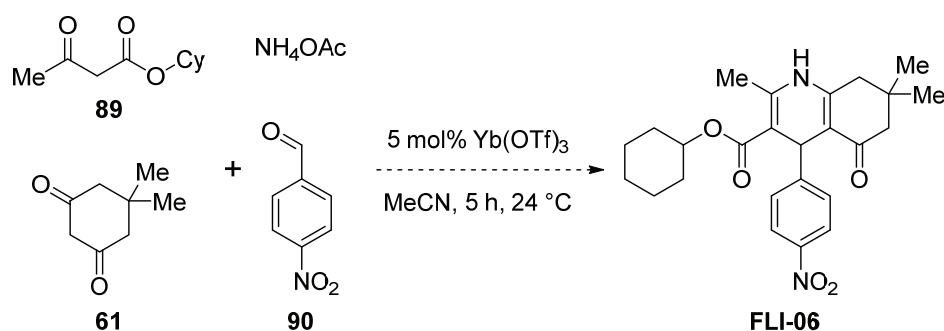
Betrachtung der 4KR ermöglicht die Erläuterung des Reaktionsschritts, in dem das stereogene Zentrum des DHP-Rings gebildet wird. Besonders für die Darstellung eigener enantiomerenreiner Verbindungen durch Organokatalyse ist dieser Sachverhalt von großem Interesse.

Zusammengenommen soll eine kritische Betrachtung des Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese ein tieferes Verständnis der Reaktion schaffen und offene Fragen klären.

### 1.9.2. Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen für eine effiziente Dihydropyridin-Synthese

Für die Darstellung einer Substanzbibliothek mit Verbindungen der gleichen Grundstruktur ist es notwendig, eine allgemeingültige Synthesevorschrift zur Hand zu haben. Diese soll die Grundlage schaffen, nach einem standardisierten Vorgehen DHP mit möglichst diversen Strukturvariationen darstellen und isolieren zu können. Die  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierte 4KR nach Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> bietet dabei Orientierung für die Entwicklung der eigenen DHP-Synthese.

Zunächst muss die Synthesevorschrift<sup>[85]</sup> für die Umsetzung von Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und Ammoniumacetat zu DHP **FLI-06** nachvollzogen werden (Abbildung 43).

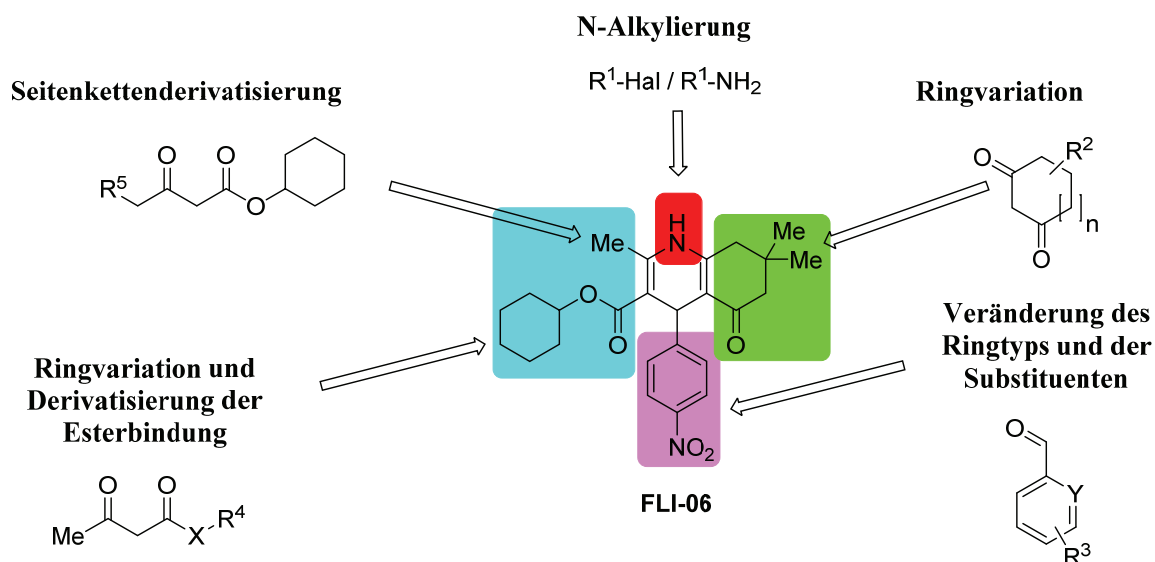


**Abbildung 43:** Geplante Umsetzung der 4KR nach Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> zu DHP **FLI-06**

Durch anschließende Variation der Reaktionsparameter können die geeigneten Reaktionsbedingungen für die verwendeten Ausgangsverbindungen ermittelt werden. Dabei können die Erkenntnisse aus den Untersuchungen des Mechanismus der DHP-Synthese ebenfalls hilfreich sein.

### 1.9.3. Synthese der Dihydropyridin-Substanzbibliothek

Nach Ermittlung geeigneter Synthesebedingungen, können Strukturvariationen am DHP-Gerüst effizient vorgenommen werden. Basierend auf der 4KR böte die Veränderung der Ausgangskomponenten den einfachsten Zugang zu Derivaten von DHP **FLI-06** (Abbildung 44).



**Abbildung 44:** Die Darstellung von Derivaten des Hits **FLI-06** kann durch Veränderung der Ausgangsverbindungen erfolgen.

Variationen des β-Ketoestersubstituenten können durch Substitution des gebundenen Alkohols erfolgen. Ebenso denkbar ist der Ersatz des Esters durch ein Amid. Eine Funktionalisierung der Seitenkette kann die α-ständige Methylgruppe von DHP **FLI-06** variieren.

Durch Verwendung primärer Amine in der 4KR ist die Darstellung *N*-alkylierter DHP denkbar. Optional kann die *N*-Alkylierung mittels Umsetzung des DHP mit Alkylierungsreagenzien erzielt werden.

Variation der Ringgröße und der gebundenen Substituenten der Diketonverbindung würden zu Derivaten des zyklischen Ketons am DHP-Gerüst führen. Ebenso ist die Umsetzung von nicht-zyklischen β-Diketonen in der 4KR interessant.

Strukturvarianten am Aldehydanteil des DHP können durch Umsetzung von heterozyklisch gebundenen Aldehyden oder Variation der ringgebundenen Substituenten hergestellt werden. Auch der Einsatz aliphatischer Aldehyde sollte untersucht werden.

In der vorliegenden Arbeit bestand die Strategie zur Darstellung einer DHP-Substanzbibliothek in der Derivatisierung der Ausgangsverbindungen und deren Umsetzung in der 4KR. Alternativ können Derivate durch Reaktionen am DHP entstehen. Geeignete Funktionalisierung mit hydrophilen Substituenten soll die Wasserlöslichkeit und damit die Bioverfügbarkeit des stark lipophilen DHP **FLI-06** erhöhen, ohne dabei die spezifische Wirksamkeit oder die Zellpermeabilität der Substanz zu verringern.

#### 1.9.4. Enantiomerentrennung und enantioselektive Dihydropyridin-Synthese

Aufbauend auf den bisherigen Erkenntnissen<sup>[131]</sup> zur Konformationsabhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von DHP als CCB wurde eine analoge Abhängigkeit der DHP-Aktivität im Notch-Signalweg vermutet. Es wäre daher sehr wichtig, die Enantiomere von **FLI-06** getrennt voneinander auf ihre biologische Aktivität untersuchen zu können.

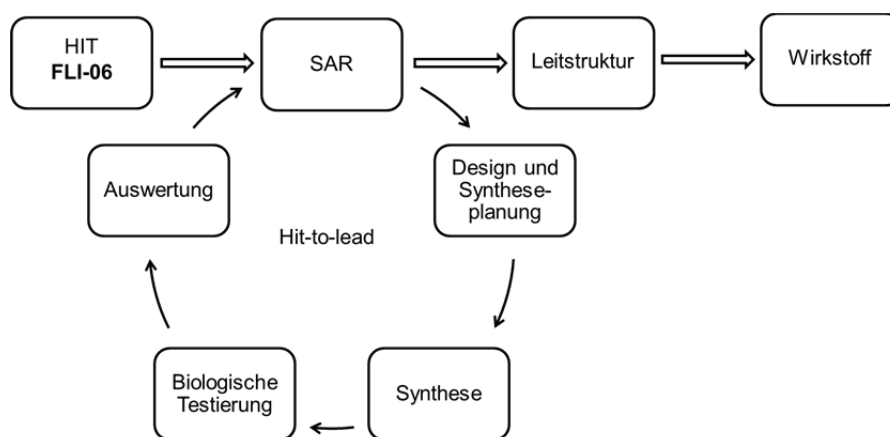
Dazu müssen zunächst die Enantiomere des racemischen Gemischs von **FLI-06** getrennt und charakterisiert werden. Für eine schnelle und aussagekräftige Analytik sind geeignete Trennmethoden für eine chirale Chromatografie notwendig sowie die Bestimmung der Drehwerte der jeweiligen Enantiomere. Um die analytischen und anschließend auch die biologischen Daten einer definierten Struktur zuordnen zu können, muss die absolute Konfiguration der Enantiomere festgestellt werden. Diese sollte durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt werden.<sup>[174]</sup>

Würde sich durch die Testierung ergeben, dass die Enantiomere von DHP **FLI-06** unterschiedliche biologische Aktivitäten aufweisen, so läge nahe, auch weitere potente Verbindungen auf Kongruenz zu untersuchen. Eine chromatografische Trennung der Enantiomere mehrerer DHP ist kosten- und zeitaufwendig.<sup>[156]</sup> Analog zu den Untersuchungen<sup>[157]</sup> der organokatalysierten Synthese können Methoden zur enantioselektiven DHP-Synthese nachvollzogen und auf ausgewählte Moleküle dieser Arbeit übertragen werden. Dabei war insbesondere die Arbeit von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten der dargestellten Verbindungen zu DHP **FLI-06** von hohem Interesse. Diese sollte daher überprüft und gegebenenfalls genutzt werden.

### 1.9.5. Ermittlung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und Erstellung eines Pharmakophors

Die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen sollen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe C. Kaether auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Als Maß für die Wirksamkeit und zur Kontrolle der Aktivierung des spezifischen Phänotyps dient DHP **FLI-06**. Durch biologische Testverfahren können spezifische von unspezifischen Wirkungen differenziert werden.<sup>[94]</sup> Diese Testverfahren betrachten die allgemeine Toxizität, die generelle Wirkung auf Proteinsekretion und die Phänotypisierung der Wirkung des DHP.

Die Ergebnisse der SAR sollen dann in einem Pharmakophor zusammengefasst werden. Dieses entspricht der Ansammlung aller sterischen und elektronischen Eigenschaften, welche die spezifische Interaktion mit dem noch unbekannten Target sicherstellen und die zur Auslösung des spezifischen Phänotyps führen.<sup>[175]</sup> Die ermittelte biologische Aktivität der synthetisierten DHP gibt Hinweise auf variable und nicht-variable Strukturelemente, die in Design und Synthese neuer Verbindungen mit einfließen sollen. Ziel ist die Identifizierung der für die pharmakologische Wirkung wesentlichen Strukturelemente und die Synthese einer möglichst hoch potenten Verbindung (Abbildung 45).<sup>[94]</sup>



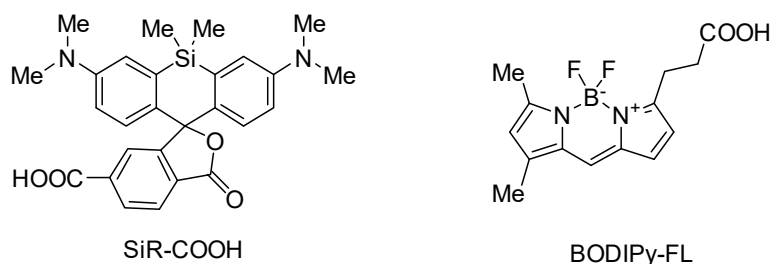
**Abbildung 45:** Allgemeines Vorgehen zur SAR-basierten Strukturoptimierung „Hit-to-lead“

Dieses Vorgehen generiert schrittweise Informationen über die Beschaffenheit der Targetbindung und eröffnet neue Möglichkeiten, den Mechanismus der Inhibierung des Notch-Signalwegs aufzuklären.

### 1.9.6. Strategien und Perspektiven zur Fortsetzung der Arbeit

Nachdem das Pharmakophor des DHP eingegrenzt und eine potente Verbindungssammlung identifiziert wurde, sollen Möglichkeiten erarbeitet werden, den Wirkmechanismus der Notch-Inhibition zu klären. Die Einführung reaktiver Gruppen an variablen Seitenketten ermöglicht es, das DHP mit anderen Verbindungen zu koppeln. Die Kopplung zweier Moleküle führt zu einer molekularen Sonde, die weiterführende Experimente ermöglicht. Um biologische Aktivität zu erreichen, muss die Sonde wesentliche Wechselwirkungen mit dem Target eingehen können. Dazu muss sie wirksam und selektiv das Target binden.<sup>[176]</sup>

Es wäre wünschenswert und hilfreich, den Wirkort des DHP in der Zelle visualisieren zu können. Eine Verknüpfung des biologisch aktiven DHP mit einem Farbstoff ist eine denkbare Möglichkeit.<sup>[177]</sup> Literaturbekannte Fluoreszenzfarbstoffe zur Darstellung molekularer Sonden<sup>[178]</sup> sind z. B. der Silikonrhodamin-Farbstoff **SiR-COOH**<sup>[179]</sup> und Boron-dipyrromethan **BODIPY-FL**<sup>[180]</sup> (Abbildung 46). Um diese Farbstoffe mit anderen Strukturen koppeln zu können, tragen sie eine zusätzliche Carbonsäurefunktion.



**Abbildung 46:** Die Fluoreszenzfarbstoffe **SiR-COOH** und **BODIPY-FL**

Die Kopplung des Farbstoffs am DHP soll klären, ob die Darstellung targetspezifischer Wirksonden möglich ist. Diese müssen zur Aufklärung des Mechanismus der Inhibition des Notch-Signalwegs ebenfalls schrittweise weiterentwickelt und verbessert werden.

Durch reaktive Endfunktionen an der variablen Seitenkette des DHP können auch andere Moleküle gebunden werden, z. B. um eine Immobilisierung des DHP zu ermöglichen. Somit kann das gebundene Target indirekt über die Bindung am DHP angereichert und zur weiteren Untersuchung isoliert werden.<sup>[181]</sup>

In der vorliegenden Arbeit sollte zunächst der Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese in der 4KR untersucht werden. Darauf aufbauend sollen zur Darstellung einer Substanzbibliothek geeignete Reaktionsbedingungen für eine effiziente Synthese der DHP ermittelt werden. Durch SAR-basierte Optimierung können dann die wesentlichen Strukturmerkmale zur spezifischen Modulierung des Notch-Signalwegs in einem

Pharmakophor definiert werden. Weiterhin war geplant, für eine Auswahl der potentesten DHP die enantiomerenreinen Verbindungen zu charakterisieren und auf ihre biologische Aktivität hin zu untersuchen. Durch zusätzliche Funktionalisierung der variablen Strukturmerkmale soll schließlich eine Fortsetzung des Projekts zur Aufklärung des Mechanismus der Inhibition des Notch-Signalwegs durch DHP mit Hilfe molekularer Sonden ermöglicht werden.

## 2. Ergebnisse und Diskussion

### 2.1. Untersuchungen zum Mechanismus der gekreuzten Dihydropyridin-Synthese

Zur Synthese der Substanzbibliothek in dieser Arbeit soll eine Hantzsch-ähnliche DHP-Synthese verwendet werden. Die von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> beschriebene 4KR toleriert die Verwendung einer Vielzahl vergleichsweise einfach zugänglicher Ausgangsverbindungen und ermöglicht somit eine große Variationsvielfalt. Darüber hinaus verläuft die Umsetzung zum 1,4-DHP unter milden Reaktionsbedingungen, die es auch ermöglichen, empfindlichere Strukturen zu verwenden.

Zunächst wurde die Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte 4KR auf die Umsetzung von Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) mit Ammoniumacetat zu DHP **FLI-06** übertragen. Wie von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> beschrieben, sollte ausschließlich das gekreuzte DHP **FLI-06** entstehen. Trotz einer 4-fach verlängerten Reaktionszeit von 16 h wurde DHP **FLI-06** jedoch nicht erhalten (Abbildung 47).

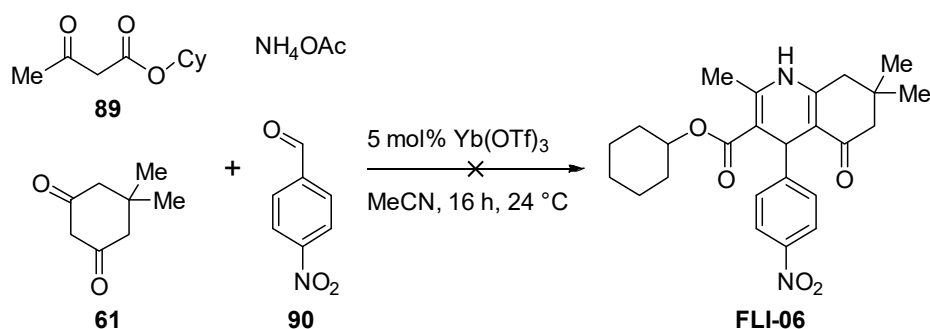


Abbildung 47: Versuch zur Darstellung von DHP **FLI-06** durch eine 4KR

Allerdings wurde das unerwartete Nebenprodukt Decahydroxanthen **133** mit einem Anteil von 12% identifiziert. (Abbildung 48)

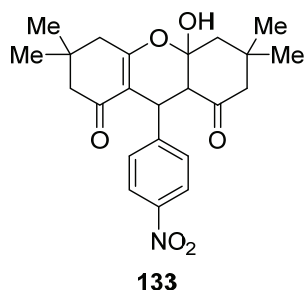


Abbildung 48: Decahydroxanthen **133** entstand als unerwartete Verbindung in der 4KR.



Es stellte sich daher die Frage, wieso kein gekreuztes DHP **FLI-06** gebildet wurde. Dagegen entstand aber Xanthen **133**, das jedoch nicht zum symmetrischen DHP weiterreagierte. Bereits Garden *et al.*<sup>[125]</sup> beschrieben, dass auch ein symmetrisches DHP zu erwarten sei.

Vermutlich bewirkten bereits kleinere Abweichungen der Reaktionspartner, zu der von Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> beschriebenen 4KR, deutliche Veränderungen in den Reaktionsprodukten. Um mögliche Störgrößen zu identifizieren, ist es notwendig, den Reaktionsverlauf der 4KR näher zu untersuchen.

Dazu sollte zunächst die Reaktion in elementare Schritte zerlegt und wichtige Kernkomponenten der 4KR identifiziert werden. Anschließend Reaktionsverfolgung der DHP-Synthese mittels NMR könnte dann die Schlüsselverbindungen belegen.

Die schlechte Löslichkeit der Ausgangsverbindungen in MeCN machte es notwendig, für die geplante Reaktionsverfolgung durch NMR ein alternatives Lösungsmittel zu verwenden, um ein homogenes Magnetfeld gewährleisten zu können.<sup>[182]</sup>

Des Weiteren wurde für die Betrachtung der 4KR zunächst auf die Verwendung der Lewisäure Yb(OTf)<sub>3</sub> verzichtet. Da der Katalysator die Reaktion lediglich beschleunigt, soll zu Gunsten einer besseren Nachvollziehbarkeit der einzelnen Reaktionsschritte die unkatalysierte Umsetzung untersucht werden.

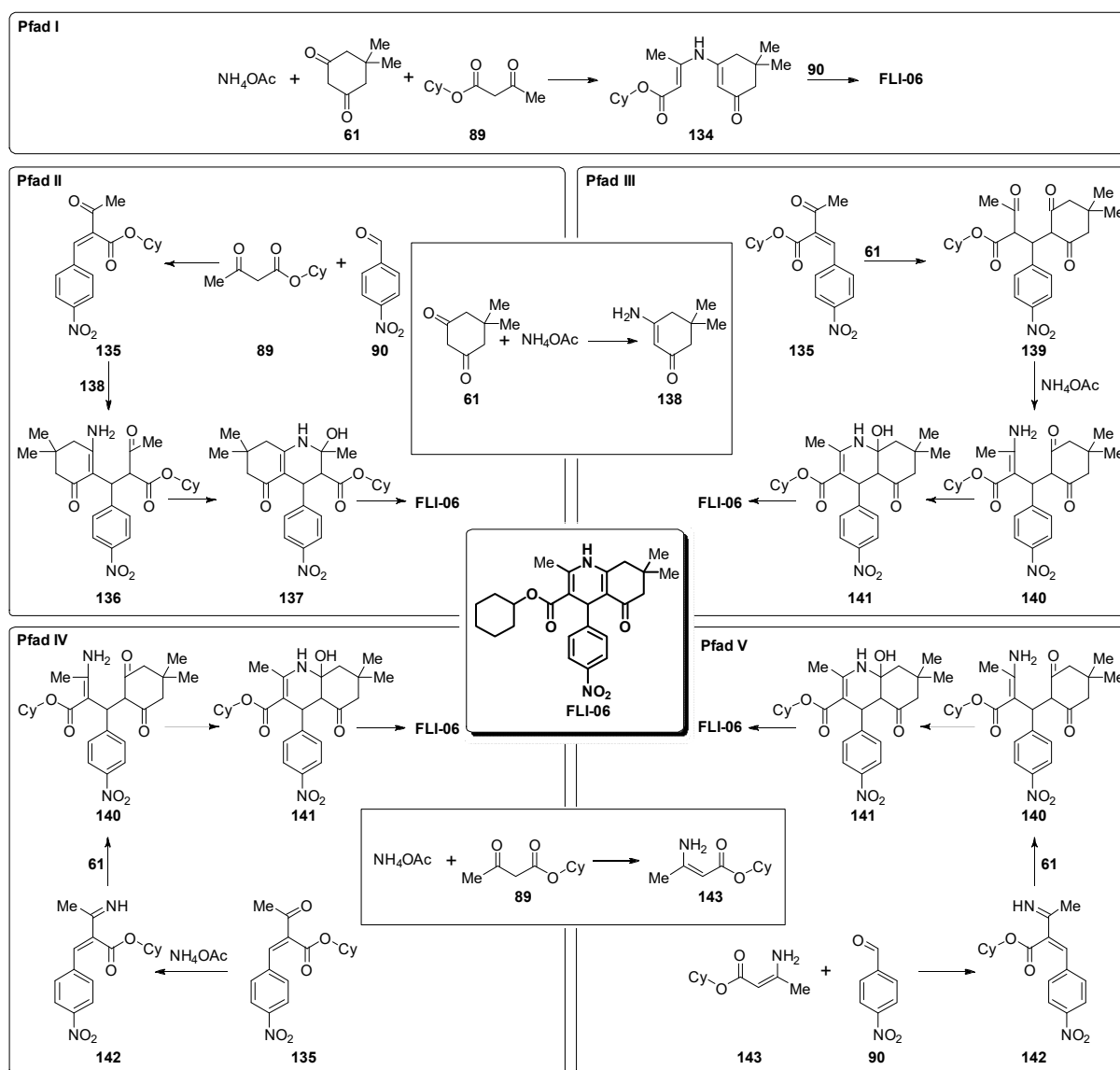
Daher wurde die 4KR in MeOH ohne Yb(OTf)<sub>3</sub> wiederholt. Diesmal ergab die Umsetzung tatsächlich selektiv DHP **FLI-06** mit einer Ausbeute von 36%. Somit zeigen sich die vorliegenden Bedingungen geeignet, den Ablauf der 4KR nachzuvollziehen.

### 2.1.1. Mechanistische Betrachtungen unter Verwendung zyklischer 1,3-Diketone mit C<sub>6</sub>-Ringgrößen

#### 2.1.1.1. Zerlegung der Reaktion in Elementarschritte

Die bisherigen Untersuchungen<sup>[98],[123],[125]</sup> des Reaktionsverlaufs erfolgten mit analytischen Verfahren im Reaktionsgemisch. Nach dem Curtin-Hammett-Prinzip<sup>[171]</sup> kann auch eine Zwischenverbindung, die nur in geringen Konzentrationen vorliegt, produktbestimmend sein, wenn diese über den Reaktionsweg mit dem energieärmsten Übergangszustand führt. Daher ist es wichtig, die 4KR in plausible Elementarschritte zu zerlegen.

Fasst man die bisherigen Erkenntnisse<sup>[98],[123],[125]</sup> zur Hantzsch-3KR zusammen<sup>[86]</sup>, lassen sich im Wesentlichen fünf verschiedene Szenarien für die mechanistische Betrachtung der 4KR beschreiben (Abbildung 49).



**Abbildung 49:** Theoretische Betrachtungen verschiedener Reaktionswege zur Darstellung von DHP **FLI-06**

### Pfad I

Bei dieser hypothetischen Betrachtung wird eine initiale Reaktion der beiden Carbonylverbindungen, 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Dimedon (**61**), mit  $\text{NH}_4\text{OAc}$  angenommen. Als Resultat dieser Umsetzung wäre das doppelte Enamin **134** zu erwarten, das mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) unter 1,2-Addition zu DHP **FLI-06** reagieren würde. Das Auftreten ähnlicher Dienamine während der Reaktion wurde bereits von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> bei der 3KR berichtet. Diese traten allerdings als metastabile Nebenverbindungen und nicht als Schlüsselintermediate in der Umsetzung zum DHP auf.

## Pfad II

Eine Knoevenagel-Reaktion zwischen 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) könnte zu Enon **135** führen. Aus der Reaktion von Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat ginge Enamin **138** hervor. Durch dessen 1,4-Addition würde nach Eliminierung von Wasser DHP **FLI-06** gebildet. Ein derartiger Verlauf wäre nach Übertragung der Untersuchungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> für die 4KR anzunehmen.

## Pfad III

Ausgehend von Enon **135** aus Pfad II ist es ebenso denkbar, dass zunächst die Michaeladdition von Dimedon (**61**) zu Dihydropyran **139** erfolgt. Eine weitere Umsetzung mit Ammoniumacetat würde dann DHP **FLI-06** ergeben. Dieser Reaktionsverlauf wäre nach den Untersuchungen der 3KR von Kumar *et al.*<sup>[98]</sup> zu erwarten.

## Pfad IV

Die Einführung des Stickstoffs könnte allerdings auch vor einer 1,4-Addition erfolgen. Die Substitution der Carbonylgruppe von Enon **135** durch Umsetzung mit Ammoniumacetat würde Imin **142** ergeben. Analog zu Pfad III würde dann im Anschluss die Michaeladdition von Dimedon (**61**) sowie die Zyklisierung zum DHP **FLI-06** erfolgen. Dieser Reaktionsverlauf wäre durch Übertragung der Erkenntnisse von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> zu erwarten.

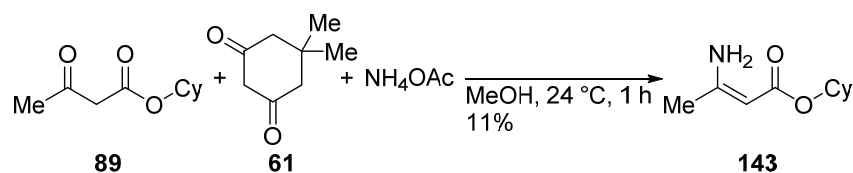
## Pfad V

Ebenso denkbar ist eine rasche Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **89** mit Ammoniumacetat zu Enamin **143**. Diese Reaktion wurde bereits von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> mit vergleichbaren Ausgangsverbindungen beschrieben. Nachfolgend wäre dann eine Knoevenagel-artige Kondensation mit Aldehyd **90** zu Imin **142** zu erwarten. Durch 1,4-Addition von Dimedon (**61**) und anschließende Zyklisierung würde dann DHP **FLI-06** gebildet.

### 2.1.1.1.1. Pfad I

Um Pfad I zu überprüfen, wurden unter Weglassen des Aldehyds **90** nur drei Partner, Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat, miteinander zur Reaktion gebracht. Allerdings wurde dabei nur eine Reaktion von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit Ammoniumacetat zu 3-Aminocrotonat **143** beobachtet (Abbildung 50). Die Reaktionsverfolgung durch Dünnschichtchromatografie (DC)

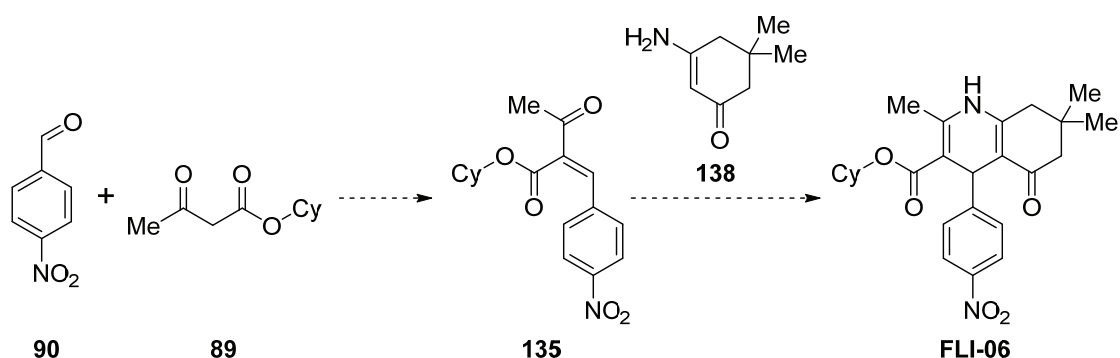
zeigte bereits nach 10 min eine quantitative Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **89**. Da Enamin **143** stets im Gleichgewicht mit  $\beta$ -Ketoester **89** steht, war eine chromatographische Isolierung des Aminocrotonats **143** in nur geringen Ausbeuten (11%) möglich. Dimedon (**61**) zeigte keine Umsetzung, es ging unverändert aus der Reaktion hervor. Das doppelte Enamin **134** konnte nicht dargestellt werden, folglich ist Pfad I als möglicher Reaktionsweg unwahrscheinlich. Im direkten Vergleich der Carbonylverbindungen fiel auf, dass  $\beta$ -Ketoester **89** sehr leicht mit  $\text{NH}_3$  kondensierte, Dimedon (**61**) dagegen nicht.



**Abbildung 50:** Die Umsetzung von Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat ergibt Enamin **143**, nicht das erwartete Produkt **134**.

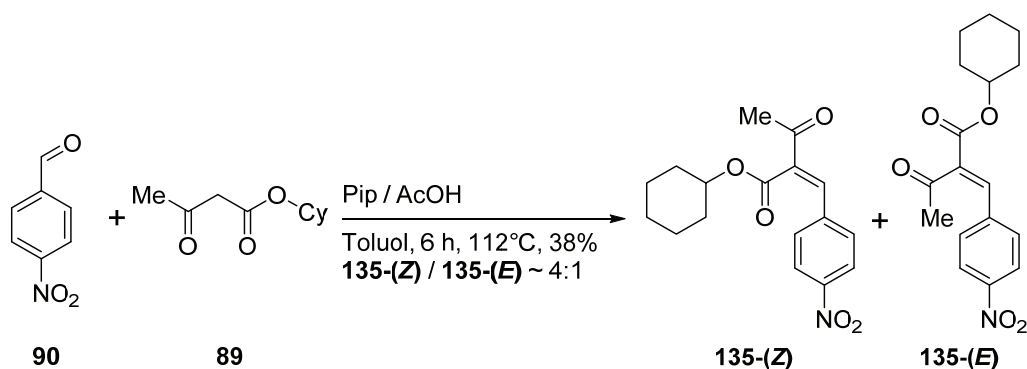
#### 2.1.1.1.2. Pfad II

Pfad II ist der analog zu den Beobachtungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> beschriebene Reaktionsverlauf. Danach wäre zunächst eine Knoevenagel-Kondensation von  $\beta$ -Ketoester **89** und Aldehyd **90** zu Chalcon **135** zu erwarten. Durch die anschließende Umsetzung mit Enamin **138** sollte DHP **FLI-06** erhalten werden (Abbildung 51).



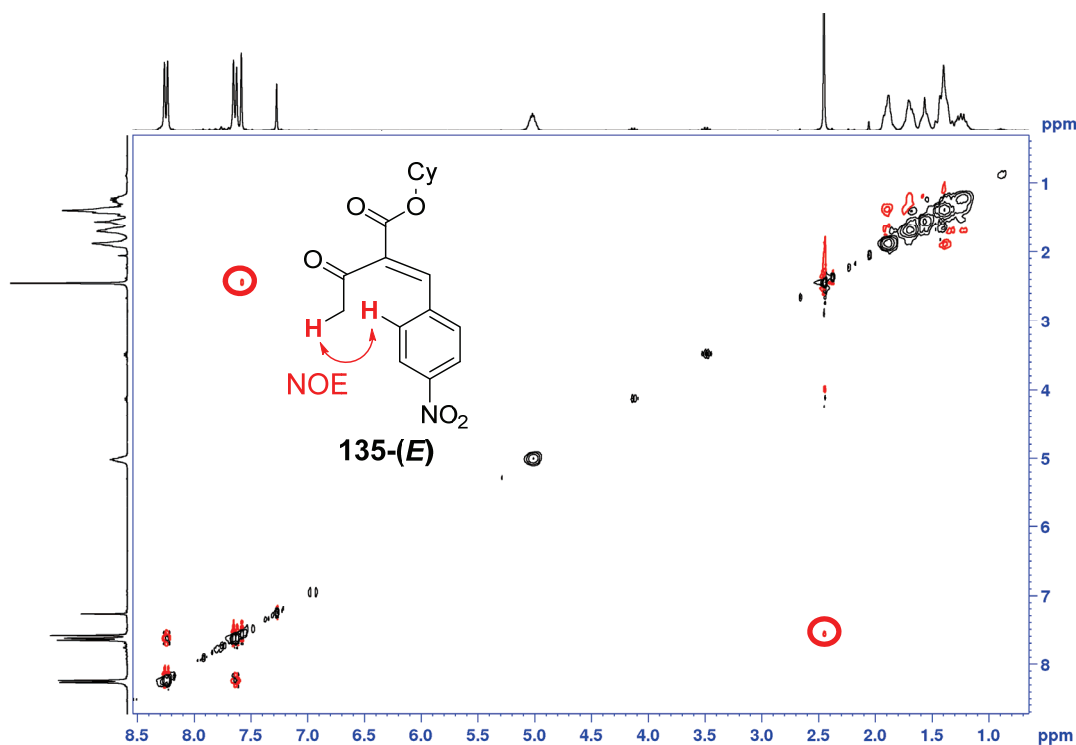
**Abbildung 51:** Vorgeschlagener Reaktionsverlauf der gekreuzten DHP-Synthese nach Pfad II

Zunächst wurden Aldehyd **90** und  $\beta$ -Ketoester **89** zur Reaktion gebracht. Allerdings zeigte sich bei Raumtemperatur kein Umsatz. Deshalb wurde Chalcon **135** angelehnt an eine Vorschrift von Hong *et al.*<sup>[183]</sup> durch Aminkatalyse gezielt synthetisiert. Dazu wurde dem Experiment Piperidiniumacetat (Pip/AcOH) zugegeben und in Toluol unter Rückfluss gearbeitet (Abbildung 52).



**Abbildung 52:** Die Umsetzung zu Enon **135** ergab ein Gemisch der Konfigurationsisomere **135-(Z)** und **135-(E)**.

Enon **135** wurde als Gemisch der Konfigurationsisomere in einer Gesamtausbeute von 38% erhalten. Die Trennung der Isomere erfolgte durch Säulenchromatografie. Es konnte ein Verhältnis von **135-(Z)** / **135-(E)** = 4:1 bestimmt werden. Die Zuordnung der Konfiguration wurde durch den *nuclear Overhauser effekt* (NOE) am *E*-Isomer **135-(E)** abgesichert (Abbildung 53).

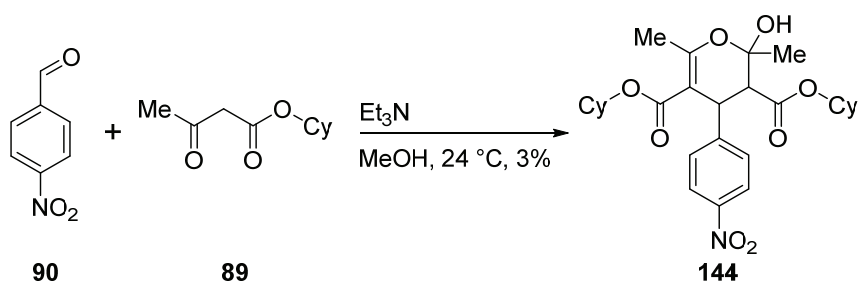


**Abbildung 53:** Die gekreuzten Signale im NOE (rot eingekreist) weisen auf eine räumliche Nähe des aromatischen Protons zu den *H*-Kernen der Methylgruppe hin. Diese Kopplung konnte bei **135-(Z)** nicht beobachtet werden.

Die nach der Vorschrift von Hong *et al.*<sup>[183]</sup> gewählten Reaktionsbedingungen entsprachen allerdings nicht denen der DHP-Umsetzung. Daher wurde die Pyridiniumacetat-vermittelte

Umsetzung von Aldehyd **90** und  $\beta$ -Ketoester **89** bei Raumtemperatur in Methanol wiederholt. Da nun Enon **135** entstand, ist dies auch in der 4KR denkbar.

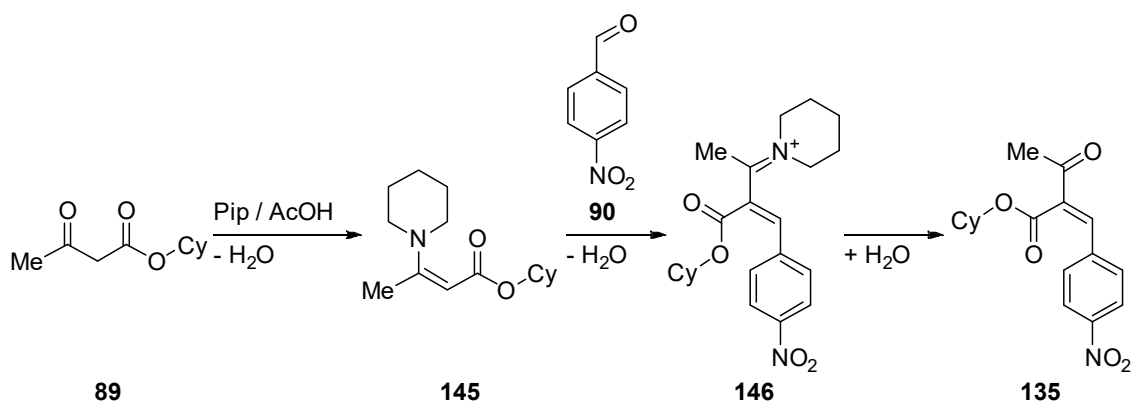
Bei der Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in Methanol mit Triethylamin wurde sogar eine doppelte Addition des  $\beta$ -Ketoesters **89** zu Dihydropyran **144** beobachtet, nicht aber der Michaelakzeptor **135** (Abbildung 54).



**Abbildung 54:** Die Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und  $\beta$ -Ketoester **89** in Anwesenheit von  $\text{Et}_3\text{N}$  ergab Dihydropyran **144**.

Es zeigte sich, dass eine selektive Synthese des Enons **135** bei der Umsetzung mit Piperidiniumacetat erfolgt. Dagegen ergab das basisch geführte Experiment mit  $\text{Et}_3\text{N}$  die doppelte Addition zu Dihydropyran **144**.

Es ist daher davon auszugehen, dass die Deprotonierung des  $\beta$ -Ketoesters **89** durch  $\text{Et}_3\text{N}$  an der  $\alpha$ -Position die Nukleophilie deutlich erhöht und eine zweite Addition an dem Michaelakzeptor **135** erfolgt. Die  $\text{pK}_\text{s}$ -Werte von  $\text{NH}_4^+$  ( $9.2^{[184]}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) und Piperidinium ( $10.9^{[185]}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) liegen auf der gleichen Höhe wie der des  $\beta$ -Ketoesters **89** ( $11.0^{[186]}$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ). Enamine weisen gegenüber Elektrophilen eine erhöhte Reaktivität auf, ähnlich der von Enolen im Vergleich zu den entsprechenden Carbonylverbindungen.<sup>[187],[188]</sup> Folglich ist zu erwarten, dass bei der Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in Anwesenheit von Piperidiniumacetat zunächst das Enamin **145** gebildet wird, das dann weiter mit dem Aldehyd zu Verbindung **146** reagiert. Durch anschließende Hydrolyse des Piperidiniumsalzes **146** wird Michaelakzeptor **135** freigesetzt (Abbildung 55).

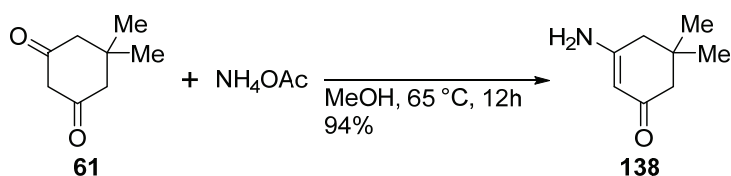


**Abbildung 55:** Plausibler Reaktionsverlauf von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu Michaelakzeptor **135**

Bei der bereits in Pfad I erfolgten Umsetzung von Ammoniumacetat mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) konnte 3-Aminocrotonat **143** nachgewiesen werden. Diese Beobachtung kann durch die Konjugation der Doppelbindung mit dem Carboxyl der Esterfunktion und der Stabilisierung der *N-H*-Bindung durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung erklärt werden. Demnach ist für die gekreuzte DHP-Synthese eine durch  $\text{NH}_4\text{OAc}$  katalysierte Bildung des Michaelakzeptors **135** analog zur Umsetzung mit Piperidiniumacetat möglich.

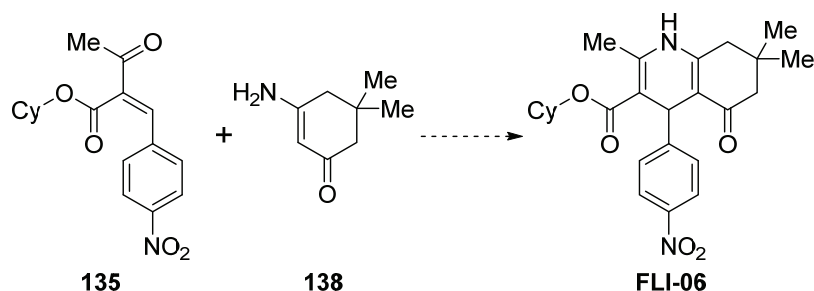
Nach gelungener Synthese des Chalcones **135** würde im Szenarium Pfad II die 1,4-Addition von 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-on (**138**) erfolgen.

Die Darstellung des Enamins **138** durch Umsetzung von Dimedon (**61**) mit Ammoniumacetat in Methanol wurde bei Raumtemperatur nicht beobachtet. Die Wiederholung des Experiments bei Siedetemperatur zeigte das gewünschte Produkt **138** mit sehr guten Ausbeuten (94%) (Abbildung 56).



**Abbildung 56:** Darstellung des zyklischen Enamins **138**

Obwohl die Darstellung nicht bei Raumtemperatur erfolgte, konnte Enamin **138** als potenzielles Intermediat nicht unmittelbar ausgeschlossen werden. Dessen Darstellung könnte durch synergistische Effekte der fehlenden Reaktionskomponenten der 4KR möglich sein. Daher wurde die gezielte Umsetzung mit Michaelakzeptor **135** untersucht (Abbildung 57, Tabelle 3).



**Abbildung 57:** Geplante Umsetzung von Enamin **138** mit Chalcon **135** zu DHP **FLI-06**

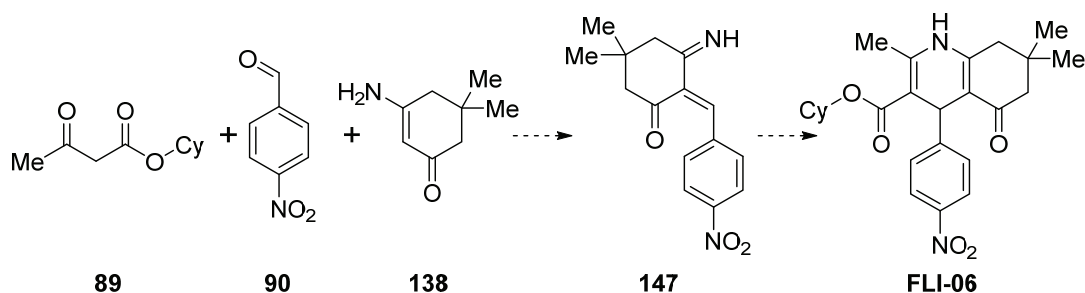
Zunächst wurde der Versuch mit Enon **135** und Enamin **138** bei Raumtemperatur durchgeführt. Um die Reaktion mit Ammoniumacetat zu simulieren, wurde das Experiment parallel mit 1 Äquiv. Essigsäure geführt. Eine Umsetzung zu DHP **FLI-06** konnte jedoch in keinem Ansatz beobachtet werden. Auch in der Mikrowelle (MW) ergab die Umsetzung der Reaktionspartner **135** und **138** nur eine sehr geringe Ausbeute von 1%.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Umsetzung aus Abbildung 57

t	T [°C]	Additiv	Umsatz
23 h	24	-	-
23 h	24	AcOH	-
12 min	100	-	1 %

Die Resultate dieser Versuche machen einen Reaktionsverlauf nach Pfad II wenig plausibel. Die geringe Reaktivität der Reaktionspartner kann auf die schlechte Nukleophilie des Enamins **138**, aber auch auf einen ungeeigneten Michaelakzeptor **135** zurückzuführen sein.

Dennoch könnte Enamin **138** ein Schlüsselintermediat sein, das mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) unter Bildung des Michaelakzeptors **147** kondensiert (Abbildung 58).



**Abbildung 58:** Geplante Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **89**, 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und Enamin **138** zu DHP **FLI-06**

Durch 1,4-Addition des  $\beta$ -Ketoesters **89** an das Enon **147** würde DHP **FLI-06** entstehen. Um dies zu überprüfen, wurde **138** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) zur Reaktion gebracht. Ein Nachweis von DHP **FLI-06**



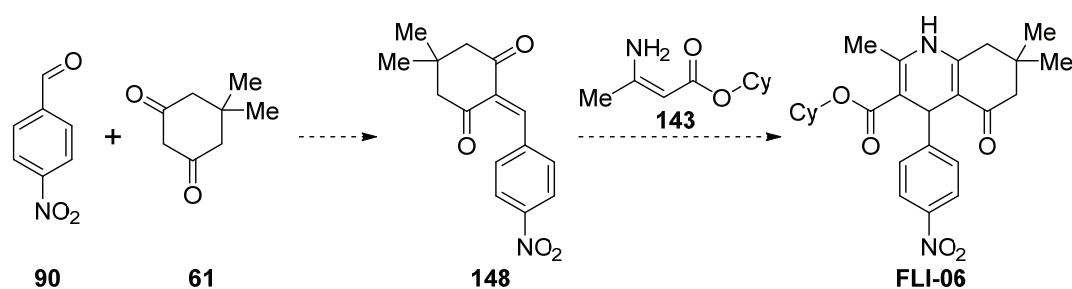
war nicht möglich. Auch die Simulation der 4KR durch Zugabe von 1 Äquiv. Essigsäure zeigte keine Reaktivität (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Experimente zur Darstellung von DHP **FLI-06** durch Umsetzung der 3KR nach Abbildung 58

t [h]	T [°C]	Additiv	Umsatz
23	24	-	-
23	24	AcOH	-

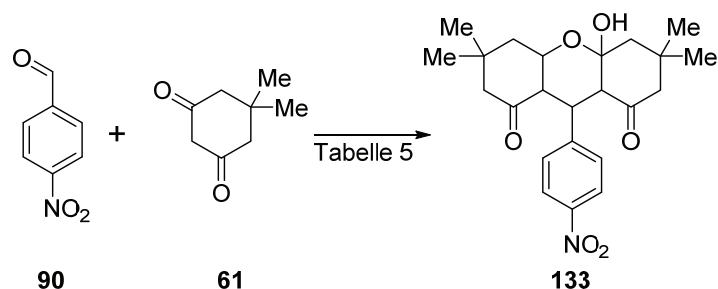
Damit ist weitgehend auszuschließen, dass Enamin **138** als Nukleophil an der Reaktion beteiligt ist. Reaktionspfad II erscheint damit unwahrscheinlich. Allerdings ist eine Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **89** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in Anwesenheit von  $\text{NH}_4\text{OAc}$  zu Enon **135** plausibel. Daher sollte Michaelakzeptor **135** auch Bestandteil weiterer mechanistischer Betrachtungen bleiben.

Analog zu den Beobachtungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> könnte es sein, dass zunächst eine Knoevenagel-Kondensation zwischen Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu Michaelakzeptor **148** stattfindet. Die 1,4-Addition von sich leicht bildendem 3-Aminocrotonat **143** würde in Folge zu DHP **FLI-06** führen (Abbildung 59).



**Abbildung 59:** Alternativer Reaktionsweg zu DHP **FLI-06** in Adaption der Beobachtungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup>

2-Enaminobutanoat **143** wurde bereits bei den Untersuchungen zu Reaktionspfad I erfolgreich dargestellt. Daher sollte zunächst die Darstellung des Michaelakzeptors **148** durch die äquimolare Umsetzung von Dimedon (**61**) mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) untersucht werden. Es wurde ausschließlich die Umsetzung zu Xanthen **133** beobachtet, nicht jedoch die zu Enon **148** (Abbildung 60).



**Abbildung 60:** Die Umsetzung von Dimedon (**61**) und Aldehyd **90** ergab stets Xanthen **133**.

Es liegt damit eine Doppeladdition der Diketonverbindung **64** an Aldehyd **90** vor. Eine derartige Mehrfachaddition konnte schon bei der Darstellung von Dihydropyran **144** beobachtet werden. Dimedon (**61**) reagiert bereits in Abwesenheit von Et<sub>3</sub>N, weist also eine deutlich höhere Nukleophilie als  $\beta$ -Ketoester **89** auf. Um eine selektive Darstellung von Enon **148** zu ermöglichen, mussten für die Umsetzung von Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) verschiedene Reaktionsbedingungen betrachtet werden (Tabelle 5). Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels DC und LC-MS. Eine Umsetzung, die Xanthen **133** als Reaktionsprodukt hervorbrachte, wurde nicht weiter untersucht, sondern als selektiv für die Darstellung von Xanthen **133** gekennzeichnet (✓).

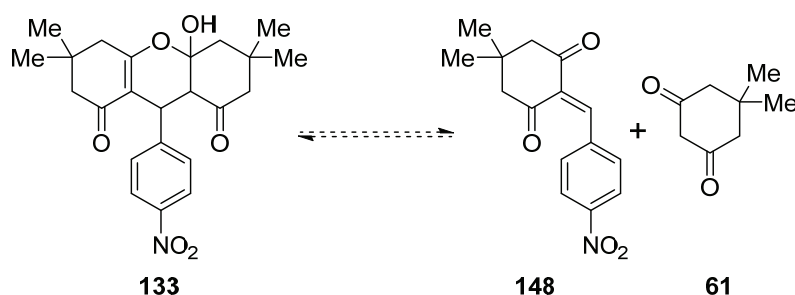
**Tabelle 5:** Ergebnisse der Umsetzung von Aldehyd **90** mit Dimedon (**61**)

t [h]	T [°C]	Lösungsmittel	Additiv	Umsatz
16	24	MeOH	-	✓
48	24	MeOH	Yb(OTf) <sub>3</sub>	8%
3	24	MeOH	NH <sub>4</sub> OAc	✓
3	0	MeOH	NH <sub>4</sub> OAc	✓
1	65	MeOH	HCOOH	67%
3	24	<i>i</i> -Propanol	Yb(OTf) <sub>3</sub>	✓
16	24	MeCN	-	✓
2	0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	✓
0.5	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	AcOH	✓
0.5	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pip / AcOH	✓
0.5	24	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Pip	✓
2	40	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	✓

Die Umsetzung von Dimedon (**61**) und Aldehyd **90** mit 5 mol% Yb(OTf)<sub>3</sub> erfolgte nur langsam. Nach 48 h wurde Xanthen **133** mit lediglich 8% Ausbeute isoliert. Die Zugabe von 1 Äquiv. Ammoniumacetat zeigte bereits nach 3 h eine selektive Umsetzung zu Xanthen **133**. Selbst die Wiederholung des Experiments unter Eisbadkühlung erbrachte ausschließlich Verbindung **133**. Eine gezielte Darstellung von Xanthen **133** mit guten Ausbeuten (67%) gelang durch die Umsetzung von Dimedon (**61**) und Aldehyd **90** bei Siedetemperatur und 0.1 mol% Ameisensäure. Da Xanthen **133** in Methanol schwer löslich ist, erschien eine Verschiebung des Gleichgewichts mit Enon **148** durch Fällung der Verbindung **133** denkbar. Daher wurde die Umsetzung in weiteren Lösungsmitteln untersucht (Tabelle 5). Die Umsetzung von Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in *iso*-Propanol mit 5 mol% Yb(OTf)<sub>3</sub> zeigte erneut eine selektive Bildung von Xanthen **133**. Auch die Zweikomponentenreaktion in Acetonitril ergab ausschließlich Xanthen **133**. Die Umsetzung des Diketons **64** mit Aldehyd **90** bei 0 °C in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> führte ebenfalls zur selektiven Darstellung von Xanthen **133**. Im Unterschied zu den bisherigen Beobachtungen fiel Xanthen **133** in Dichlormethan nicht aus. Sowohl in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur in Anwesenheit von Essigsäure oder Piperidin (Pip) als auch bei der Verwendung von Piperidiniumacetat wurde Xanthen **133** direkt gebildet. Die Umsetzung in Dichlormethan bei Siedetemperatur ergab ebenfalls Verbindung **133** als Reaktionsprodukt.

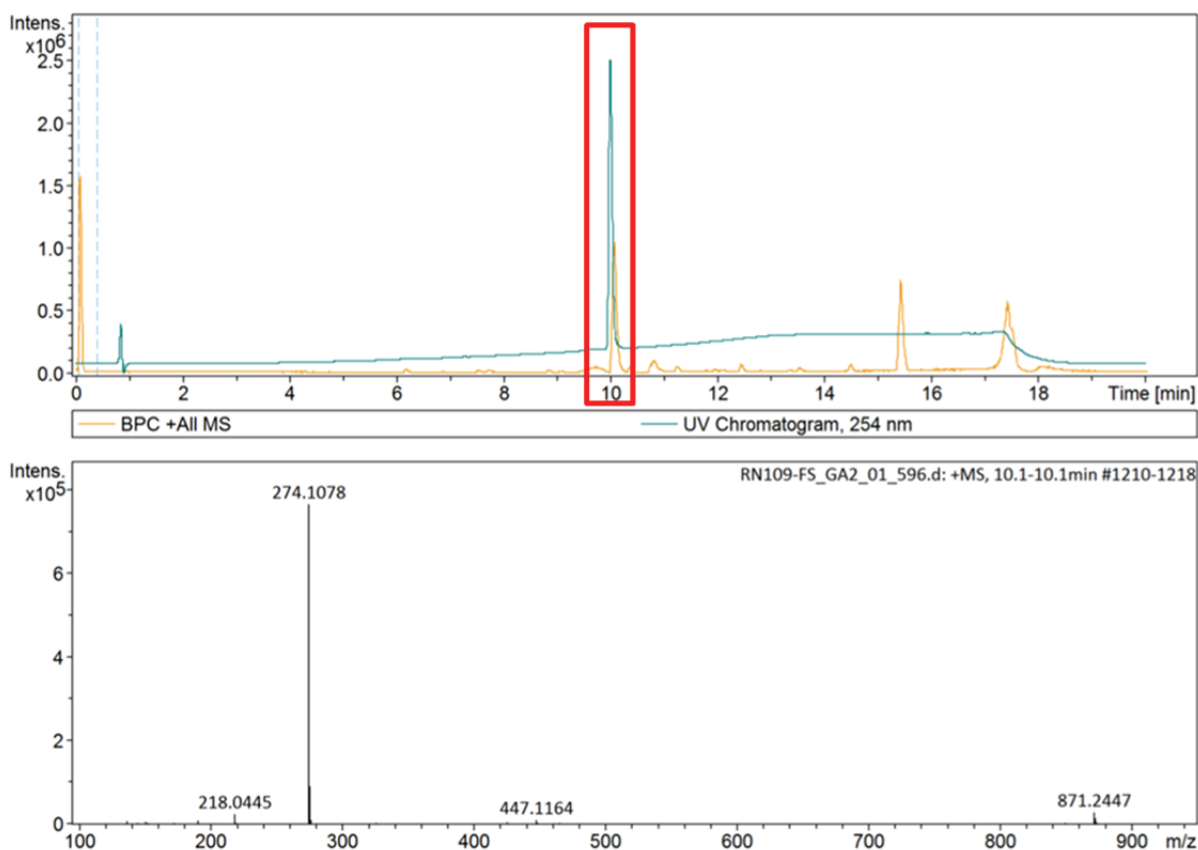
Somit war es nicht möglich, Enon **148** selektiv darzustellen. Die Michaeladdition von Dimedon (**61**) an Intermediat **148** muss demnach deutlich schneller verlaufen als die 1,2-Addition des Diketons **61** an den Aldehyden **90**. Da Chalcon **148** nicht durch gezielte Synthese zugänglich war, musste eine Alternative ermittelt werden, um zu überprüfen, ob **148** ein mögliches Intermediat in der gekreuzten DHP-Synthese ist.

Es ist zu vermuten, dass Xanthen **133** in einem Gleichgewicht mit Chalcon **148** und Dimedon (**61**) steht. Der Michaelakzeptor **148** würde so *in situ* nur in geringen Konzentrationen vorliegen (Abbildung 61).



**Abbildung 61:** Das Gleichgewicht von Xanthen **133** mit Enon **148** und Dimedon (**61**) ermöglichte eine Testreaktion zur Umsetzung zu DHP **FLI-06**.

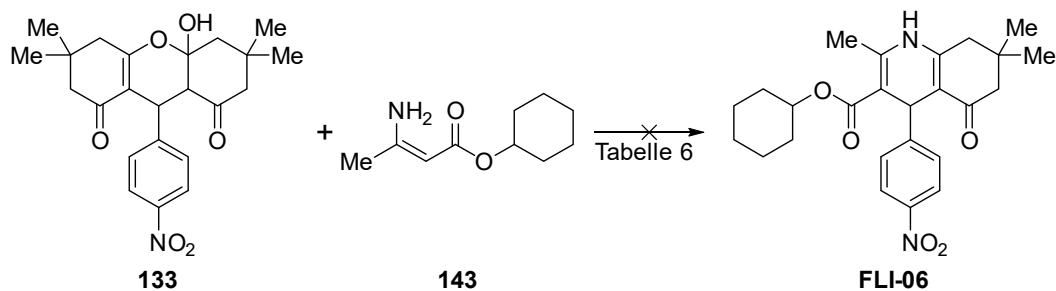
Zur Untersuchung dieser Hypothese wurde Xanthen **133** zunächst mit hochauflösender Massenspektroskopie (HR-MS) untersucht. Dabei konnte im TIC die Masse des ionisierten Enons **148** ( $t_R = 10.1$  min; berechnet für  $C_{15}H_{16}NO_4^+$ : 247.1074 u; gemessen:  $m/z = 247.1078$   $[M+H]^+$ ) nachgewiesen werden (Abbildung 62).



**Abbildung 62:** Durch HR-MS konnte Enon **148** in Lösung nachgewiesen werden.

Dieses Gleichgewicht ließ sich jedoch im NMR in deuteriertem Dichlormethan nicht beobachten. Eine NMR-Untersuchung in Methanol war aufgrund der geringen Löslichkeit von Xanthen **133** nicht möglich. Dennoch kann aufgrund der massenspektroskopischen Beobachtungen von einem geringen Anteil des Enons **148** in methanolischer Lösung ausgegangen werden.

Zur möglichen Darstellung von DHP **FLI-06** wurden daher 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und Dimedon (**61**) durch Xanthen **133** substituiert und bei Raumtemperatur mit Enamin **143** umgesetzt (Abbildung 63).



**Abbildung 63:** Die Umsetzung von Xanthen **133** und Enamin **143** ergab nicht das gewünschte DHP **FLI-06**.

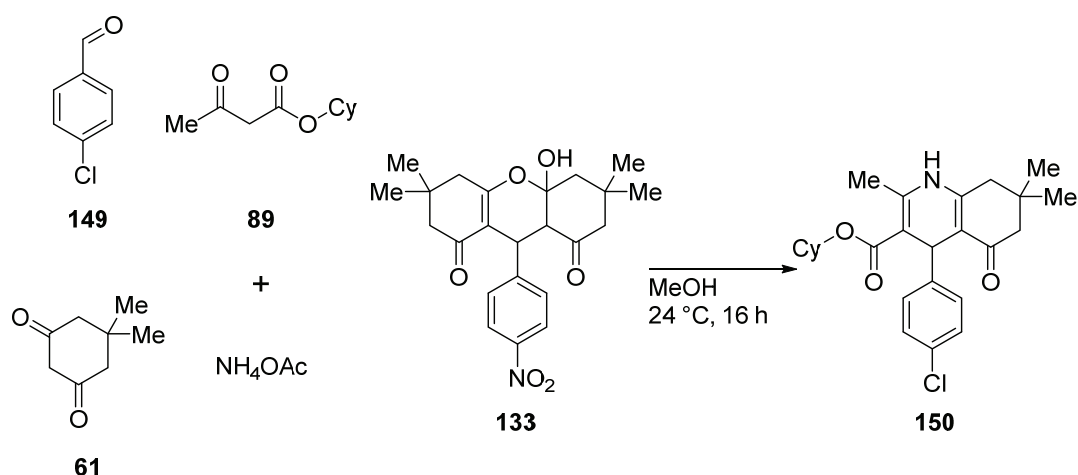
Das Experiment zeigte über 48 h keine Umsetzung zu DHP **FLI-06**. Auch nach Zugabe von Piperidiniumacetat oder Yb(OTf)<sub>3</sub> wurde keine Reaktion beobachtet. Lediglich bei harschen,

den Bedingungen der 4KR nicht entsprechenden, Reaktionsbedingungen in der Mikrowelle konnte DHP **FLI-06** mit 10% Umsatz nachgewiesen werden.

**Tabelle 6:** Reaktionsbedingungen zur Darstellung von **FLI-06** unter Verwendung von Xanthen **133** (Abbildung 63)

t	T [°C]	Additiv	Umsatz
48 h	24	-	-
24 h	24	Piperidiniumacetat	-
24 h	24	Yb(OTf) <sub>3</sub>	-
10 min	MW: 100	-	10%

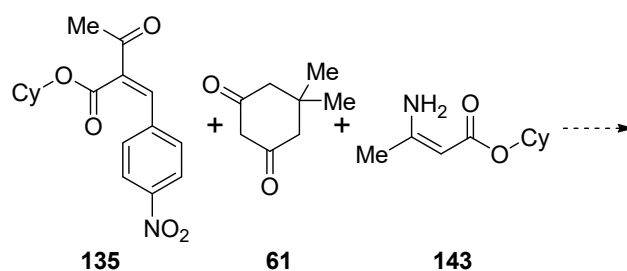
Eine weitere Untersuchung durch eine Konkurrenzreaktion erfolgte bei der Umsetzung von Xanthen **133** mit 4-Chlorbenzaldehyd (**149**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Ammoniumacetat und Dimedon (**61**) (Abbildung 64). Nach 16 h wurden DHP **150** und Xanthen **133** nachgewiesen. DHP **FLI-06** wurde erst nach einer Woche Reaktionszeit beobachtet.



**Abbildung 64:** Xanthen **133** ist kaum an der Reaktion beteiligt.

Bei Raumtemperatur wäre also die Bildung des Xanthens **133** als nahezu irreversibel zu betrachten. Träfe dies nicht zu, so müsste die Nukleophilie von Dimedon (**61**) im Vergleich zu  $\beta$ -Ketoester **89** bzw. 3-Aminocrotonat **143** deutlich höher sein, und es erfolgt somit kein Austausch des Diketons **61** bei Xanthen **133**.

Um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen, wurden in einem Konkurrenzexperiment die Michaeladdition von Enamin **143** oder Dimedon (**61**) an Chalcon **135** untersucht (Abbildung 65).

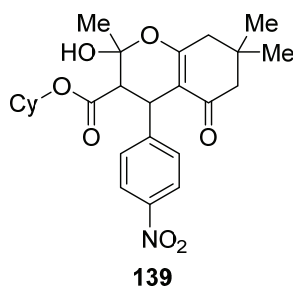


**Abbildung 65:** Geplante Umsetzung von Chalcon **135** mit Dimedon (**61**) und 3-Aminocrotonat **143**

Vier Ergebnisse waren potenziell zu erwarten:

- a) Es erfolgt keine Michaeladdition: In diesem Fall muss davon ausgegangen werden, dass Michaelakzeptor **135** kein Intermediat der gekreuzten DHP-Synthese ist. Die Umsetzung von Enon **135** mit Enamin **138** zu DHP **FLI-06** wurde bereits ausgeschlossen.

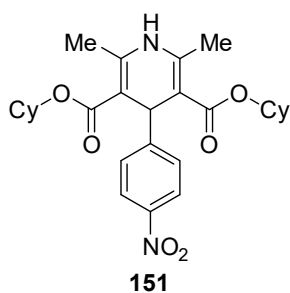
Um die gekreuzte Struktur von DHP **FLI-06** über die Zwischenverbindung Enon **135** zu erhalten, ist eine Addition von Dimedon (**61**) zu Dihydropyran **139** (Abbildung 66) zwingend notwendig [b)].



**Abbildung 66:** Struktur des postulierten Dihydropyrans **139**

Wird also keine Michaeladdition beobachtet, kann **135** als Schlüsselkomponente ausgeschlossen werden. In Konsequenz müsste Chalcon **148** als essenzielle Zwischenverbindung betrachtet werden.

- b) Das einzige Reaktionsprodukt ist Dihydropyran **139**: Dieses Ergebnis wäre ein Beleg für die höhere Nukleophilie von Dimedon (**61**) im Vergleich zu 3-Aminocrotonat **143**. Dihydropyran **139** weist die gekreuzte Grundstruktur des DHP **FLI-06** auf und ist demnach Hinweis auf einen potenziellen Reaktionsverlauf.
- c) Ausschließlich das symmetrische DHP **151** (Abbildung 67) entsteht:

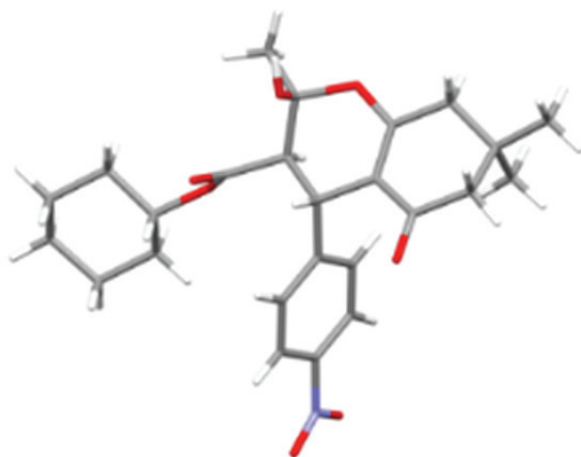


**Abbildung 67:** Struktur des symmetrischen DHP **151**

Wider Erwarten würde Enamin **143** eine höhere Nukleophilie als Dimedon (**61**) zeigen. Michaelakzeptor **148** wäre notwendig, um DHP **FLI-06** zu erhalten. Da die Reaktion bereits untersucht wurde, stünde dieses Ergebnis im Widerspruch zu den bisherigen Beobachtungen.

- d) Ein Gemisch aus dem symmetrischen DHP **151** und Dihydropyran **139** wird nachgewiesen: Dieses Ergebnis spräche gegen Chalcon **135** als Schlüsselkomponente in der gekreuzten DHP-Synthese und würde bedeuten, dass Enamin **143** und Dimedon (**61**) ähnliche Reaktivität aufweisen. Da bei der konventionellen DHP-Synthese ausschließlich das gekreuzte Reaktionsprodukt **FLI-06** auftritt, kann bei der Umsetzung mit 3-Aminocrotonat **143** nur über Enon **148** das gekreuzte DHP **FLI-06** gebildet werden. Chalcon **135** wäre demnach nicht zielführend und damit auszuschließen.

In der Umsetzung von Enon **135** mit Dimedon (**61**) und 3-Aminocrotonat **143** konnte ausschließlich Dihydropyran **139** beobachtet und isoliert werden. Dessen Struktur wurde durch Röntgenstrukturanalyse belegt (Abbildung 68).



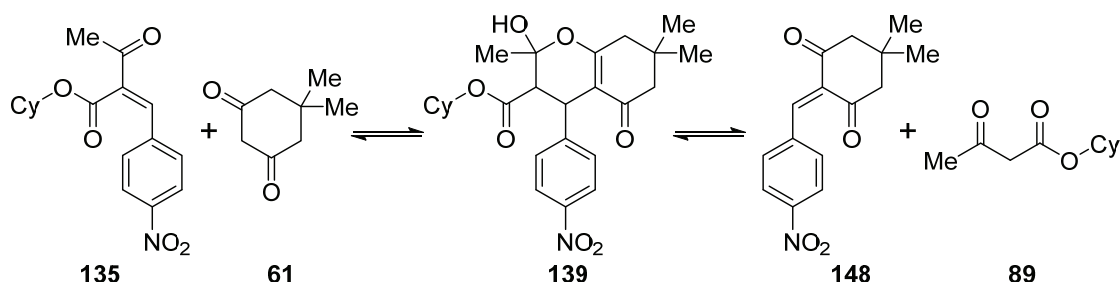
**Abbildung 68:** Röntgenkristallstruktur von Dihydropyran **139**



Die Wiederholung des Experiments in Anwesenheit von Piperidiniumacetat, zur Simulierung der 4KR, zeigte ebenfalls eine selektive Bildung des Dihydropyrans **139**, nicht jedoch des symmetrischen DHP **151**.

Diese Umsetzung bestätigt die Vermutung, dass Dimedon (**61**) im Vergleich zu 3-Aminocrotonat **143** das bessere Nukleophil ist [Fall b)]. Weiterhin weist die Entstehung des Dihydropyrans **139** darauf hin, dass Michaelakzeptor **135** oder sehr ähnliche Verbindungen Schlüsselkomponenten in der gekreuzten DHP-Synthese darstellen.

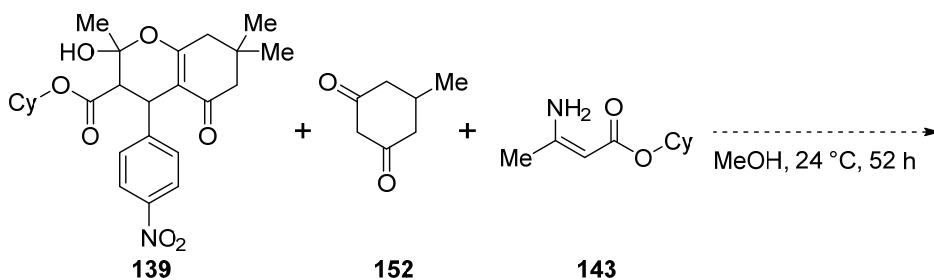
Um zu belegen, dass die gekreuzte DHP-Synthese bevorzugt über Intermediat **135** verläuft, muss jedoch eine Reaktion mit dem Michaelakzeptor **148** ausgeschlossen werden. Dazu wäre eine Umsetzung von Chalcon **148** in direkter Konkurrenz zu Enon **135** notwendig. Da der Michaelakzeptor **148** nicht isoliert werden konnte, wurde das Gleichgewicht des Dihydropyrans **139** mit Enon **135** und Dimedon (**61**) bzw. mit Chalcon **148** und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) genutzt (Abbildung 69).



**Abbildung 69:** Dihydropyran **139** steht im Gleichgewicht mit den beiden Michaelakzeptoren **135** und **148**.

Somit können gleiche Ausgangsbedingungen für die Enone **135** und **148** sichergestellt werden, um diese in einer direkten Konkurrenzreaktion mit 5-Methylcyclohexan-1,3-dion (**152**) und 3-Aminocrotonat **143** umzusetzen (Abbildung 70).

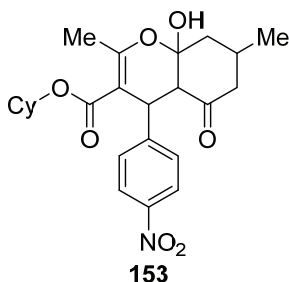
Der Verlauf der Konkurrenzreaktion mit 4-Chlorbenzaldehyd (**149**) (Abbildung 64) legt nahe, dass bei Raumtemperatur eine sehr langsame Einstellung des Gleichgewichts von Dihydropyran **139** mit Enon **135** und **148** zu erwarten ist. Daher wurde das Experiment über 52 h verfolgt.



**Abbildung 70:** Geplante Umsetzung von Dihydropyran **139** mit 3-Aminocrotonat **143** und 1,3-Diketon **152**

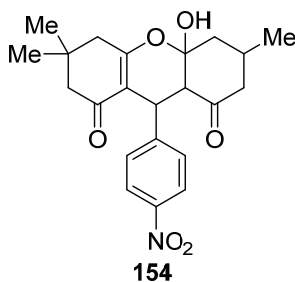
Vier mögliche Ergebnisse waren bei dieser Konkurrenzreaktion denkbar, die unterschiedliche Rückschlüsse erlaubten:

- a) Es wird ausschließlich Dihydropyran **139** beobachtet: Das angenommene Gleichgewicht stellt sich nicht ein. Eine mögliche Konkurrenzreaktion der Michaelakzeptoren **148** und **135** kann auf diesem Weg nicht untersucht werden.
- b) Das Dihydropyran **153** (Abbildung 71) entsteht, bei dem Dimedon (**61**) durch das reaktive Äquivalent 5-Methyl-cyclohexan-1,3-dion (**152**) ersetzt wurde: Dies würde für die Existenz eines Gleichgewichts von **139** mit Michaelakzeptor **135** sprechen.



**Abbildung 71:** Struktur des Dihydropyrans **153**

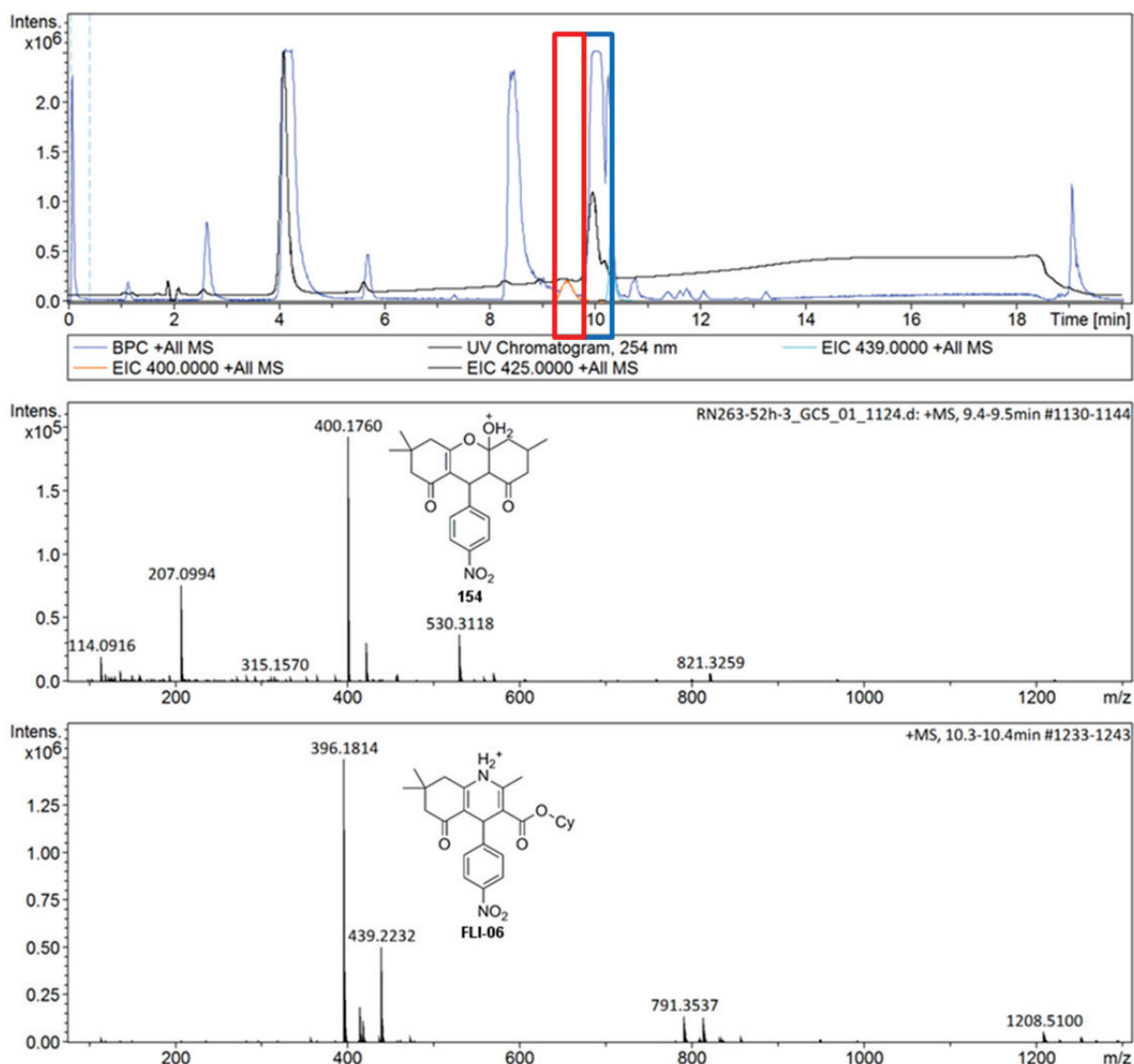
- c) Xanthen **133** bzw. **154** (Abbildung 72) wird gebildet: Dihydropyran **139** unterliegt einem Gleichgewicht mit Michaelakzeptor **148**. Durch die höhere Nukleophilie der zyklischen 1,3-Diketone **61** und **152** entsteht jedoch ein Xanthen und nicht das gekreuzte DHP **FLI-06**.



**Abbildung 72:** Struktur des Xanthens **154**

- d) DHP **FLI-06** wird nachgewiesen: Wie bereits belegt, ist **143** als Nukleophil den verwendeten 1,3-Diketonen **61** und **152** unterlegen. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass im Falle einer DHP-Synthese die Ausbeuten sehr gering ausfallen. Da aber DHP **FLI-06** die einzige Verbindung ist, die nicht einem Gleichgewicht unterliegt, könnte sich Verbindung **FLI-06** anreichern.

Der Verlauf der Umsetzung von Dihydropyran **139** mit 3-Aminocrotonat **143** und 5-Methyl-cyclohexan-1,3-dion (**152**) bei Raumtemperatur wurde mittels HR-MS verfolgt (Abbildung 73).



**Abbildung 73:** HR-MS ermöglicht eine Verfolgung der Reaktion auch ohne Isolierung der Zielverbindungen.

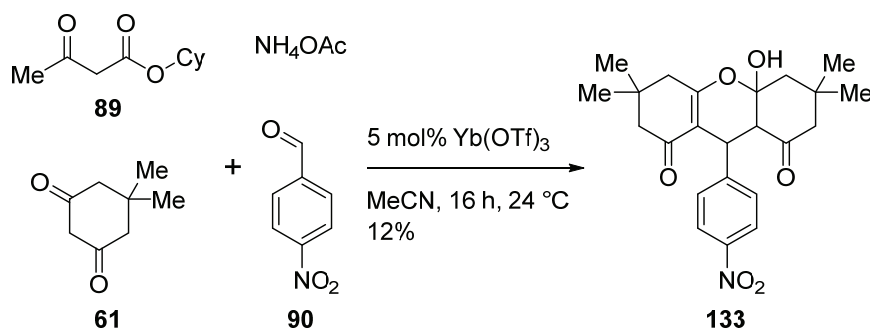
Nach 24 h konnte beobachtet werden, dass Xanthen **154** (rot;  $t_R = 9.4$  min; berechnet für  $C_{22}H_{26}NO_6^+$ : 400.1755 u; gemessen:  $m/z = 400.1760$   $[M+H]^+$ ) neben Dihydropyran **139** als Hauptkomponente vorliegt. Nach insgesamt 52 h wurde DHP **FLI-06** (blau;  $t_R = 10.3$  min;

berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 439.2227 u; gemessen:  $m/z = 439.2232$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  mit zunehmendem Anteil nachgewiesen.

Sowohl Xanthen **154** [Fall c)] als auch DHP **FLI-06** [Fall d)] belegen die Existenz des Gleichgewichts von Dihydropyran **139** mit Enon **148**. Die 1,4-Addition mit 3-Aminocrotonat **143** ergibt das gekreuzte DHP **FLI-06**. In Anbetracht der langen Reaktionszeit und der geringen Ausbeute muss allerdings davon ausgegangen werden, dass dieser Reaktionsweg in der 4KR eine untergeordnete Rolle spielt. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der zuvor untersuchten Umsetzung von Xanthen **133** mit Enamin **143**.

Die Xanthe **133** und **154** wurden als Hauptkomponenten identifiziert. Dihydropyran **153** konnte dagegen nicht nachgewiesen werden. Dies bestätigte erneut, dass die verwendeten zyklischen 1,3-Diketone **61** und **152** eine deutlich höhere Nukleophilie aufweisen als  $\beta$ -Ketoester **89** bzw. Enamin **143** [Fall c)].

Da Enon **148** sofort mit einem weiteren Diketon **61** zum Xanthen **133** reagiert, steht fest, dass **148** keine Schlüsselverbindung in der gekreuzten DHP-Synthese sein kann. Der Reaktionsverlauf nach Pfad II ist jedoch ein Indiz für den Ursprung des Xanthens **133**, das bei der initialen 4KR in Acetonitril mit 12% Ausbeute erhalten wurde (Abbildung 74).



**Abbildung 74:** Bei der 4KR nach Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> trat bereits Xanthen **133** auf.

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen der gekreuzten DHP-Synthese gilt es, diesen Reaktionsweg nach Möglichkeit zu unterdrücken.

Damit wurde gezeigt, dass der von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> beschriebene Reaktionsablauf der Hantzsch-3KR nicht auf die betrachtete 4KR übertragbar ist. Während sich die Autoren auf die symmetrische DHP-Synthese nach Hantzsch mit offenkettigen 1,3-Diketonen und  $\beta$ -Ketoestern beschränkten, wurde in dieser Arbeit die gekreuzte DHP-Synthese mit zyklischen 1,3-Diketonen betrachtet.

Obwohl der vorgeschlagene Reaktionsverlauf von Pfad II eine eher untergeordnete Rolle in der gekreuzten DHP-Synthese darstellt, konnte bei der Umsetzung von Chalcon **135** mit Dimedon (**61**) Dihydropyran **139** als potenzielle Vorstufe zu DHP **FLI-06** identifiziert werden. Daher sollte diese Umsetzung Bestandteil weiterer mechanistischer Untersuchungen sein (Pfad III).

#### 2.1.1.1.3. Pfad III

Die Ergebnisse der bisher untersuchten Teilreaktionen lassen vermuten, dass Enon **135** eine mögliche Schlüsselkomponente der gekreuzten DHP-Synthese von **FLI-06** ist. Die Bildung von Enon **135** kann durch eine  $\text{NH}_4\text{OAc}$ -vermittelte Knoevenagel-Kondensation von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) erfolgen. Die Michael-Addition von Dimedon (**61**) ergibt dann Dihydropyran **139**. Ob dieses Zwischenprodukt **139** mit Ammoniumacetat weiter zu DHP **FLI-06** umgesetzt werden kann, war zu prüfen (Abbildung 75).

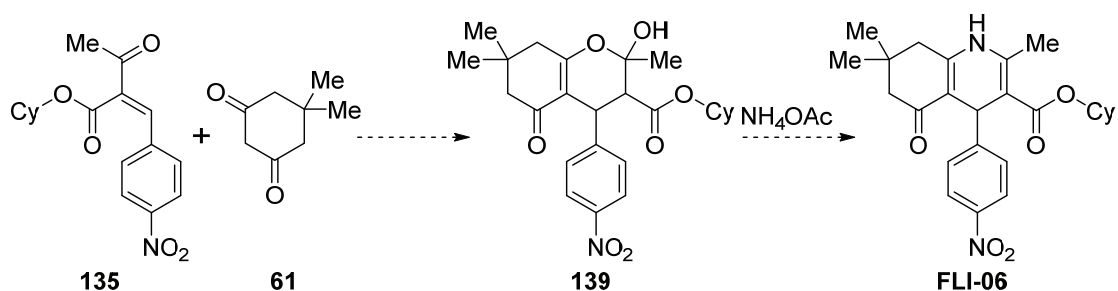
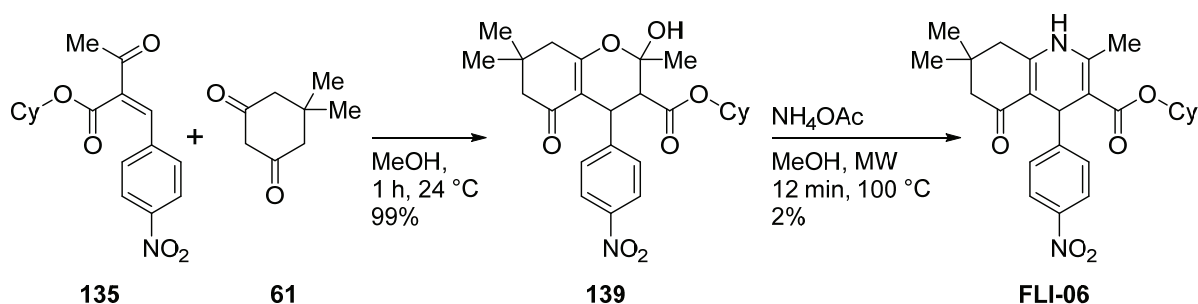


Abbildung 75: Geplante Umsetzung von Dihydropyran **139** mit Ammoniumacetat zu DHP **FLI-06**

Die Umsetzung von Michaelakzeptor **135** mit Dimedon (**61**) in Methanol gelang innerhalb 1 h bei Raumtemperatur und ergab in quantitativer Ausbeute Dihydropyran **139**.

Die weitere Umsetzung von Dihydropyran **139** mit Ammoniumacetat verlief dagegen nicht erfolgreich. Ein Experiment bei Raumtemperatur zeigte keinerlei Umsetzung. Auch eine Reaktion bei Mikrowellenbedingungen (100 °C, 12 min) lieferte nur 2% des erwarteten Produkts **FLI-06** (Abbildung 76).

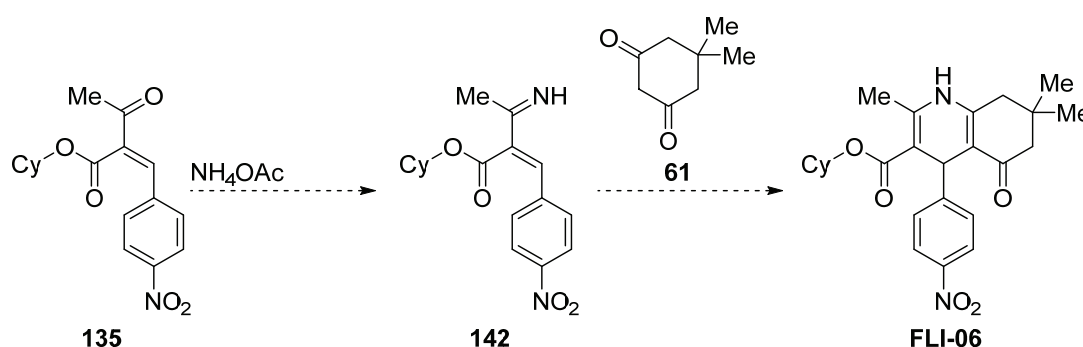


**Abbildung 76:** Die Umsetzung zu DHP **FLI-06** nach Reaktionspfad III gelang nur mit geringen Ausbeuten.

Obwohl die Michaeladdition von Enon **135** und Dimedon (**61**) zu Dihydropyran **139** in kurzer Zeit quantitativ ablief, wurde gezeigt, dass die Umsetzung mit Ammoniumacetat als finaler Reaktionsschritt nicht möglich ist. Daher muss auch Reaktionspfad III als unwahrscheinlich angesehen werden.

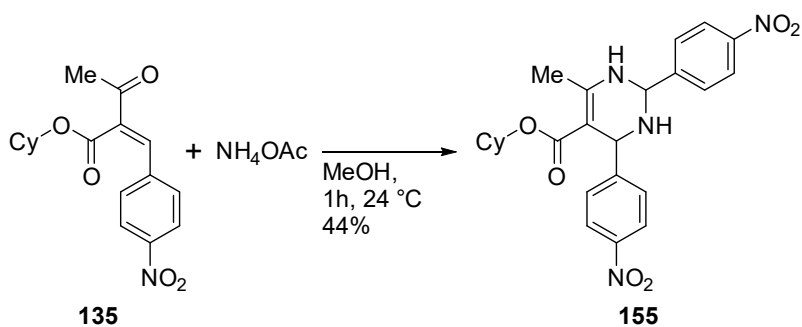
#### 2.1.1.1.4. Pfad IV

Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass DHP **FLI-06** weder über die Reaktion von Ammoniumacetat mit Dihydropyran **139** noch durch 1,4-Addition des Enaminoketons **138** an Michaelakzeptor **135** erfolgreich dargestellt werden konnte. Die Einführung des Aminosubstituenten muss demnach bereits vor der 1,4-Addition erfolgt sein. Eine Möglichkeit wäre, dass ausgehend von Chalcon **135** durch 1,2-Addition von Ammoniumacetat Michaelakzeptor **142** gebildet wird. Analog zu der bereits untersuchten Umsetzung von Dimedon (**61**) mit **135** wäre für die nachfolgende 1,4-Addition ein zügiger Verlauf mit hohen Ausbeuten zu erwarten (Abbildung 77).



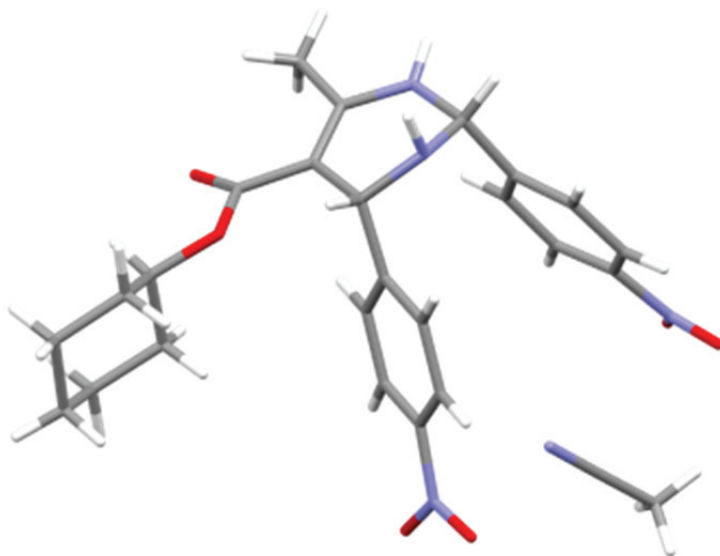
**Abbildung 77:** Möglicher Reaktionsverlauf nach Pfad IV

Bei der Umsetzung von Ammoniumacetat mit  $\beta$ -Ketoester **89** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) bei Raumtemperatur entstand jedoch nicht das erwartete Imin **142** sondern Tetrahydropyrimidin **155** mit einer Ausbeute von 44% (Abbildung 78). Da 2 Äquiv. des Startmaterials zur Bildung von Tetrahydropyrimidin **155** benötigt werden, verlief die Umsetzung nahezu quantitativ.



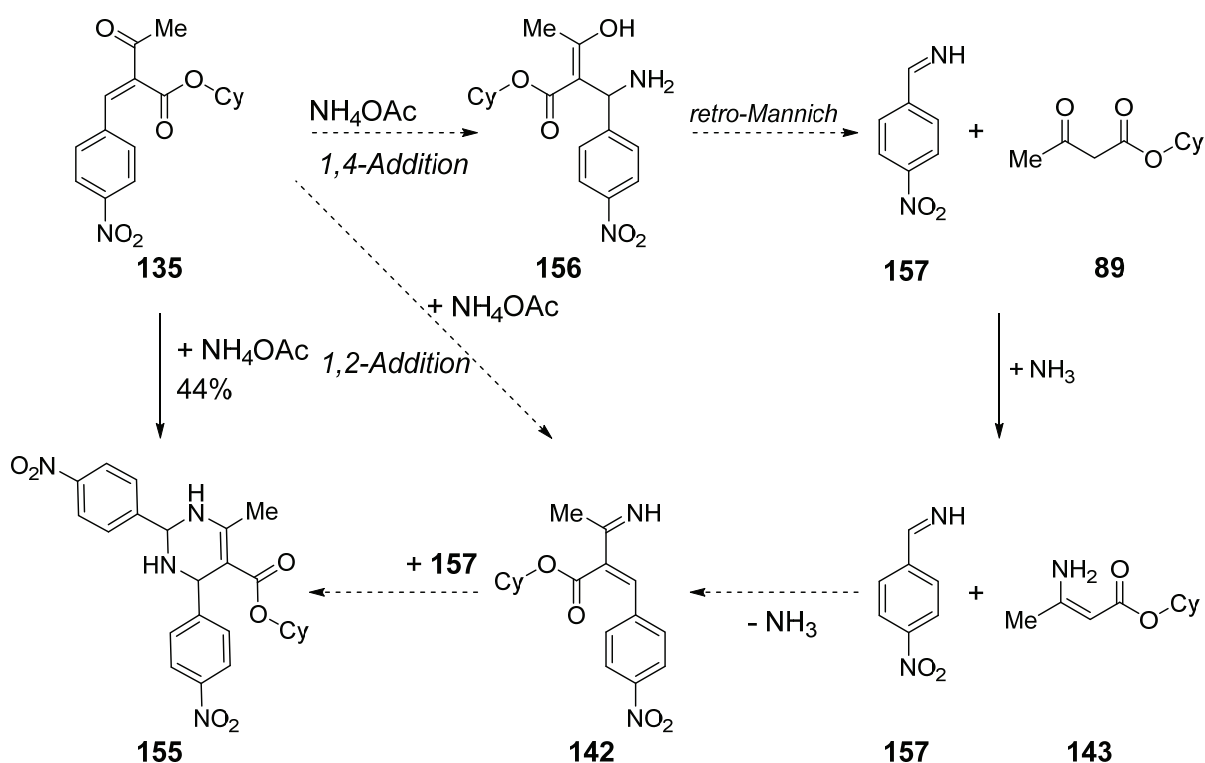
**Abbildung 78:** Umsetzung von Enon **135** und Ammoniumacetat zu Tetrahydropyrimidin **155**

Die Struktur von Tetrahydropyrimidin **155** wurde als Kokristallisat mit Acetonitril durch Röntgenstrukturanalyse belegt (Abbildung 79).



**Abbildung 79:** Röntgenkristallstruktur von Tetrahydropyrimidin **155** mit Acetonitril

Es ist anzunehmen, dass die Entstehung von Tetrahydropyrimidin **155** mit einer 1,4-Addition des Amins an die Doppelbindung des Michaelakzeptors **135** zu Verbindung **156** beginnt (Abbildung 80).



**Abbildung 80:** Vorgeschlagener Reaktionsweg zur Darstellung von Tetrahydropyrimidin **155** durch Umsetzung von Chalcon **135** mit Ammoniumacetat

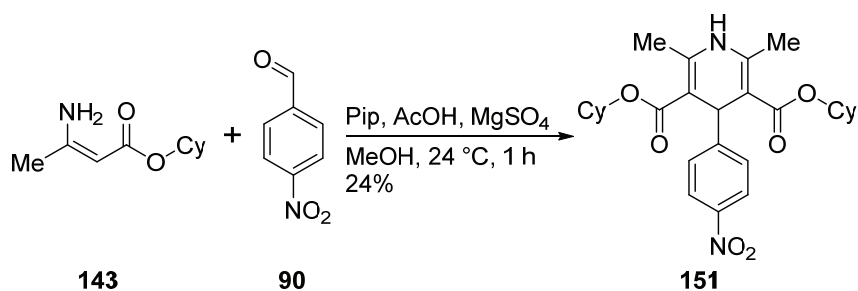
Nach einer *retro*-Mannich-Reaktion liegen Imin **157** und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) vor, möglicherweise im Gleichgewicht. Die Reaktion von  $\beta$ -Ketoester **89** mit einem weiteren Äquivalent  $\text{NH}_4\text{OAc}$  zu 3-Aminocrotonat **143** ermöglicht die Bildung des Imins **142** aufgrund erneuter Reaktion mit Imin **157**. Durch die Michaeladdition eines weiteren Imins **157** entsteht schließlich Tetrahydropyrimidin **155**.

Imin **142** ist ein essenzielles Zwischenprodukt zur Darstellung von **155**. Es könnte zwar auch durch die angestrebte 1,2-Addition von Ammoniumacetat an **135** gebildet werden. Die Beteiligung des aus dem Aldehyd **90** hervorgehenden Imins **147** kann jedoch nur durch eine *retro*-Mannich Reaktion erklärt werden.

Auch die äquivalente Umsetzung von Enon **135** mit Ammoniak führte zu einer raschen Darstellung von Tetrahydropyrimidin **155** mit 21% Ausbeute. Die 1,4-Addition blieb jedoch in anderen Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Tetrahydrofuran (THF) aus (Tabelle 7).



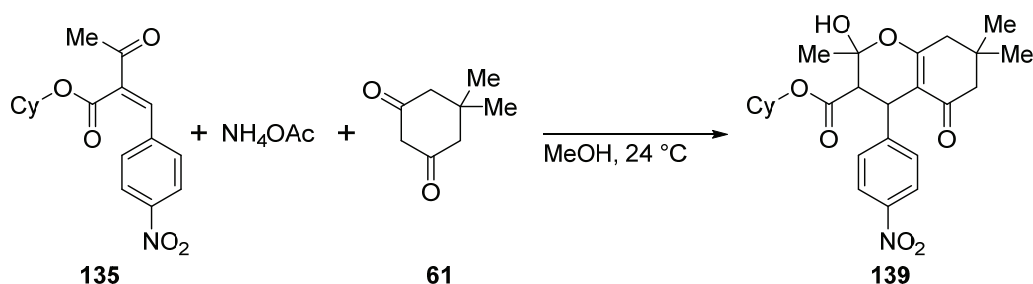




**Abbildung 83:** Wasserfreie Umsetzung des Enamins **143** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu DHP **151**

Die Mehrfachaddition des Enamins **143** an 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) wurde bei der Darstellung des Enons **135** nicht beobachtet. Die erhöhte Reaktivität lässt sich mit der größeren Nukleophilie des Enamins **143** im Vergleich zu der des  $\beta$ -Ketoesters **89** erklären.<sup>[188]</sup>

Die Ergebnisse der Umsetzung des Enons **135** mit Ammoniumacetat lassen darauf schließen, dass die 1,4 Addition in Konkurrenz zur 1,2 Addition bevorzugt verläuft. Es gelang nicht, Intermediat **142** gezielt darzustellen, um den postulierten Reaktionspfad IV zu überprüfen. Daher wurde die 3KR von Enon **135** mit Ammoniumacetat und Dimedon (**61**) untersucht (Abbildung 84).



**Abbildung 84:** Die 3KR von Enon **135**, Ammoniumacetat und Dimedon (**61**) ergab Dihydropyran **139**

Bei dem bei Raumtemperatur durchgeführten Experiment wurde durch Massenspektroskopie ausschließlich Dihydropyran **139**, nicht jedoch DHP **FLI-06** beobachtet. Demnach ist die Darstellung der postulierten Schlüsselverbindung **142** nach Reaktionspfad IV wenig plausibel.

Die Bildung von DHP **151** deutet jedoch darauf hin, dass 3-Iminobutanoat **142** sehr wahrscheinlich eine Schlüsselkomponente in der gekreuzten DHP-Synthese ist. Ein eindeutiger Beleg dieser Hypothese konnte noch nicht erfolgen, da es bisher nicht möglich war, Michaelakzeptor **142** selektiv darzustellen.

#### 2.1.1.1.5. Pfad V

Da sich bei der Umsetzung von **143** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) das symmetrische DHP **151** bildet, erscheint folgender Reaktionsverlauf naheliegend: Michaelakzeptor **142** entsteht durch Reaktion von 3-Aminocrotonat **143** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**). Dieser reagiert dann mit Dimedon (**61**) durch 1,4-Addition zu DHP **FLI-06** (Abbildung 85).

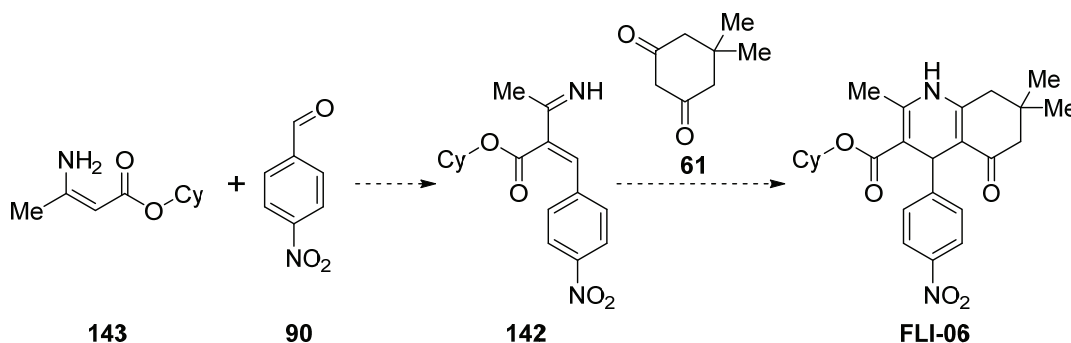


Abbildung 85: Vermuteter Reaktionsverlauf nach Pfad V

Die bereits beobachtete Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit  $\text{NH}_4\text{OAc}$  zeigt eine rasche Umsetzung zu Enamin **143**. Im Gegensatz zur 4KR der Darstellung von DHP **FLI-06** wurden daher für die folgende Umsetzung 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  durch Enamin **143** substituiert (Abbildung 86).

Die 3KR mit Enamin **143**, 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und Dimedon (**61**) ergab DHP **FLI-06** in ähnlicher Ausbeute (42%) und Reaktionszeit wie die 4KR.

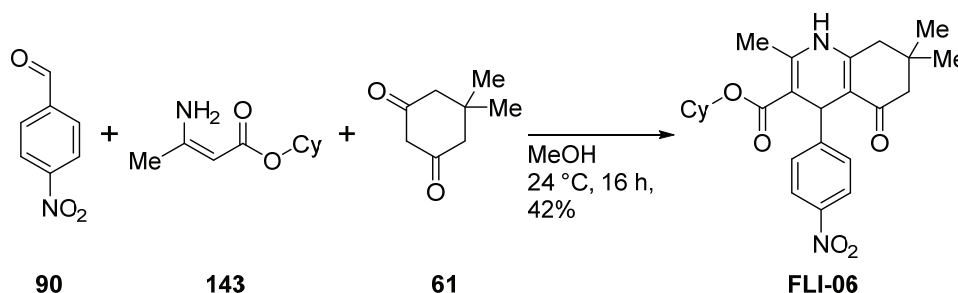
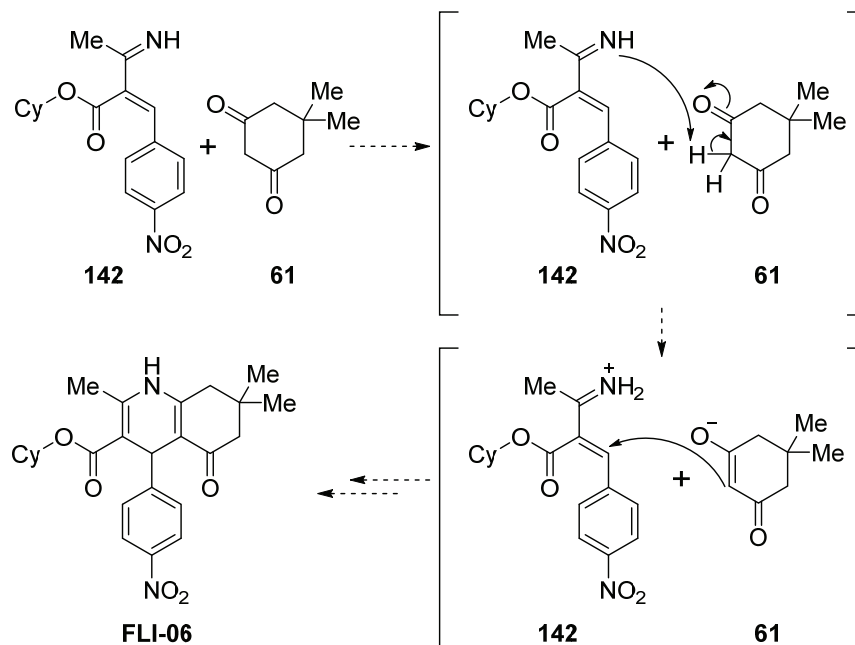


Abbildung 86: Die 3KR ergab DHP **FLI-06**.

Dies legt nahe, dass **143** tatsächlich ein Zwischenprodukt der DHP-Synthese ist und somit der Reaktionsablauf bevorzugt über Michaelakzeptor **142** verläuft.

Wie bereits gezeigt, ist die Darstellung von DHP **FLI-06** über die Michaelakzeptoren **135** und **148** kaum zugänglich. Deshalb müssen die Reaktionsbedingungen derart verändert werden, dass der gebildete Michaelakzeptor **142** nicht, wie bislang angenommen, zu Chalcon **135** hydrolysiert, sondern eine umgehende Michaeladdition von Dimedon (**61**) erfolgt.

Die 1,4-Addition von Dimedon (**61**) an Iminobutanoat **142** könnte durch Protonierung des Stickstoffs unterstützt werden (Abbildung 87).



**Abbildung 87:** Denkbare Verlauf der gekreuzten DHP-Synthese

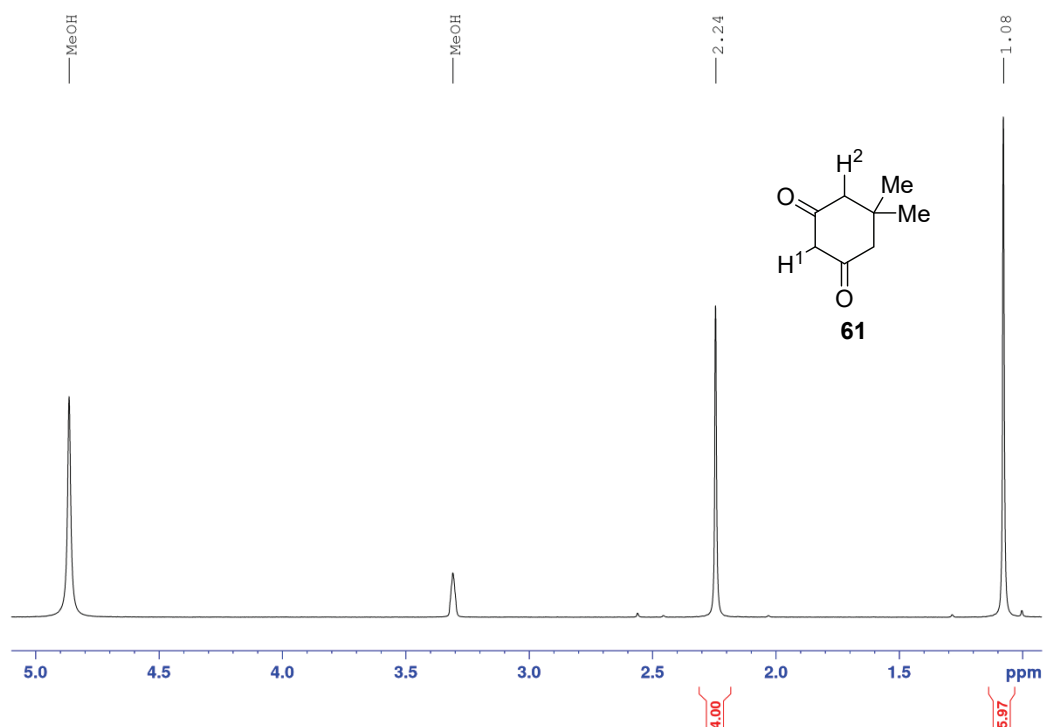
Die Protonierung des Stickstoffs von Imin **142** kann anhand des Vergleichs der  $pK_s$ -Werte der beteiligten Reaktionspartner (Tabelle 8) bereits durch Dimedon (**61**) selbst erfolgen.

**Tabelle 8:** Sammlung von pK<sub>s</sub>-Werten aus der Literatur und ergänzende Berechnung<sup>[189]</sup> fehlender pK<sub>s</sub>-Werte

Verbindung	pK <sub>s</sub> - H <sub>2</sub> O	pK <sub>s</sub> - berechnet <sup>[189]</sup>	pK <sub>s</sub> - DMSO
Barbitursäure ( <b>193</b> )	4.0 <sup>[190]</sup>	4.0	8.4 <sup>[184]</sup>
Essigsäure	4.8 <sup>[191]</sup>	4.8	12.6 <sup>[192]</sup>
5-Phenyl-1,3-cyclohexandion ( <b>190</b> )	4.9 <sup>[193]</sup>	4.9	-
Cyclohexan-1,3-dion ( <b>180</b> )	4.3 <sup>[194]</sup>	8.3	10.3 <sup>[195]</sup>
Dimedon ( <b>61</b> )	5.2 <sup>[196]</sup>	7.6	11.2 <sup>[196]</sup>
Methyl-3-aminocrotonat	-	5.3	-
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	9.2 <sup>[184]</sup>	8.86	10.5 <sup>[184]</sup>
Piperidinium	10.9 <sup>[185]</sup>	-	-
Imin <b>142</b>	-	6.6	-
1,3-Cyclopentandion ( <b>179</b> )	5.2 <sup>[194]</sup>	8.9	-
2,4-Pentandion ( <b>98</b> )	9.0 <sup>[194]</sup>	8.9	13.3 <sup>[196]</sup>
1,3-Cycloheptandion ( <b>185</b> )	6.5 <sup>[197]</sup>	9.6	-
1,3-Cyclooctandion ( <b>196</b> )	-	9.6	-
Meldrum's Säure ( <b>192</b> )	4.9 <sup>[190]</sup>	11.8	7.3 <sup>[195]</sup>
3-Oxobuttersäureethylester ( <b>55</b> )	11.0 <sup>[186]</sup>	10.7	14.2 <sup>[184]</sup>
NH <sub>3</sub>	38 <sup>[186]</sup>	-	41 <sup>[186]</sup>
Diphenylmethanimin	-	-	31 <sup>[198]</sup>

Die pK<sub>s</sub>-Werte zeigen, dass Cyclohexan-1,3-dion eine höhere Acidität aufweist als Essigsäure. 1,3-Diketone wie Dimedon (**61**) mit Cyclohexyl-Grundkörper stellen somit eine Ausnahme in der Reihe der zyklischen  $\beta$ -Diketone dar. Wird die Ringgröße variiert, so verringert sich auch die *C-H*-Acidität. Anhand der hohen Basizität von Diphenylmethanamin kann abgeschätzt werden, dass Imin **142** ebenfalls einen basischen Stickstoff aufweist.

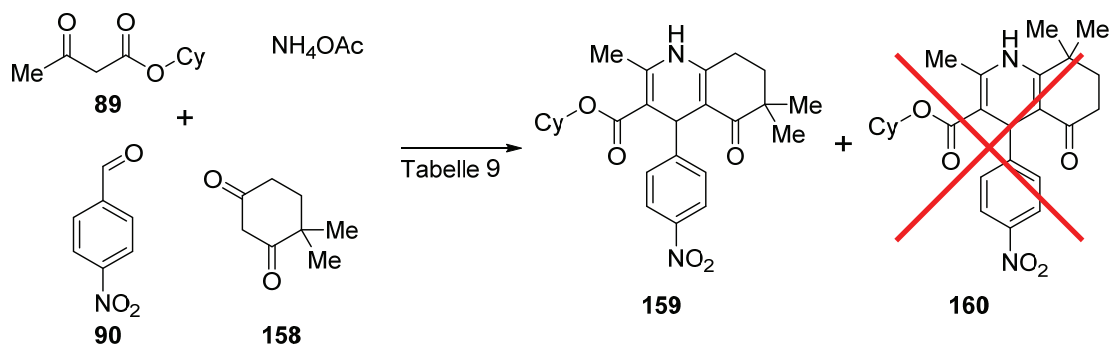
Die NMR-Untersuchung von Dimedon (**61**) in deuteriertem Methanol zeigte einen Austausch der Protonen durch Deuterium in weniger als zwei Minuten (Abbildung 88). So können in deuteriertem Methanol lediglich die vier Protonen  $H^2$  in  $\alpha$ -Position den Carbonylfunktionen (2.24 ppm) und die sechs Protonen den Methylgruppen (1.08 ppm) zugeordnet werden. Diese Beobachtung belegt die hohe *C-H*<sup>1</sup>-Acidität des zyklischen Diketons **61** auch in Methanol.



**Abbildung 88:** Die *C-H*-aciden Protonen von Dimedon (**61**) tauschen in deuteriertem MeOH rasch aus

Es kann davon ausgegangen werden, dass Imin **142** in Anwesenheit von Dimedon (**61**) vollständig protoniert vorliegt, was auch für den Reaktionsverlauf nach Pfad V spräche.

Eine weitere wichtige Information über den Reaktionsablauf konnte durch die Untersuchung der Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**158**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat gewonnen werden (Abbildung 89).



**Abbildung 89:** Das Experiment mit 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**158**) ergab ausschließlich DHP **159**.

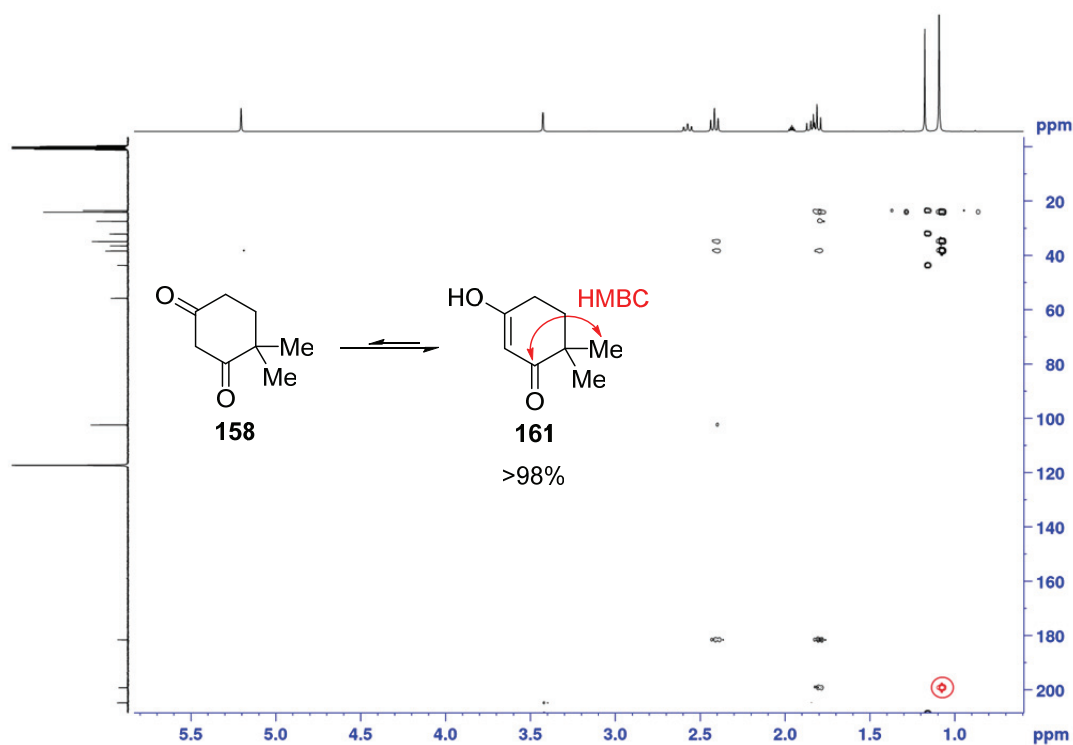
Wegen des unsymmetrischen Diketons **158** waren als Produkte die beiden gekreuzten DHP **159** und **160** zu erwarten. Allerdings konnte bei der Umsetzung bei Raumtemperatur ausschließlich DHP **159** mit einer Ausbeute von 41% beobachtet werden. Die Wiederholung

des Experiments bei Mikrowellenbedingungen (120 °C) zeigte ebenfalls eine selektive Darstellung von DHP **159** mit 65% Ausbeute (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Ergebnisse der 4KR aus Abbildung 89

Lösungsmittel	t	T [°C]	<b>159</b>	<b>160</b>
MeOH	16 h	24	41%	-
MeOH	12 min	120	65%	-

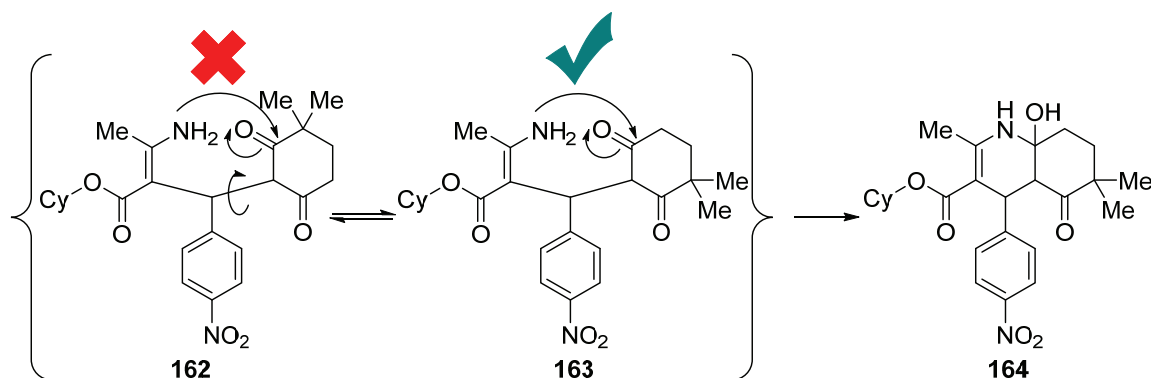
Um die selektive Ausrichtung der Methylgruppen in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion in DHP **159** zu begründen, wurde zunächst 1,3-Diketon **158** im NMR untersucht. Hier zeigte sich, dass Diketon **158** in deuteriertem Methanol fast ausschließlich in Form der vinylogenen Säure **161** vorliegt. Mittels HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) konnte zudem deutlich gemacht werden, dass die beiden Methylgruppen (1.1 ppm) der vinylogenen Form **161** in direkter Nachbarschaft zum Keton (205 ppm) stehen (Abbildung 90).



**Abbildung 90:** Im HMBC weist die Kopplung der Methylgruppen mit dem Carbonyl-Kohlenstoff auf eine direkte Nachbarschaft hin.

Das Vorliegen nur einer Carbonylfunktion des Diketons **158** in der enolischen Form weist darauf hin, dass die beiden Methylgruppen die direkt benachbarte Ketogruppe sterisch hindern. Für die Umsetzung des Diketons **158** in der DHP-Synthese bedeutet dies, dass der

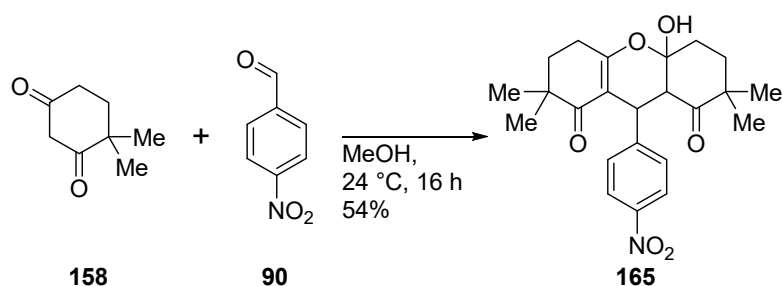
vorgeschlagene nukleophile Angriff des Amins nur an der Seite des nicht gehinderten Ketons erfolgen kann (Abbildung 91).



**Abbildung 91:** Die Zyklisierung zu Verbindung **164** erfolgt ausschließlich über die Zwischenverbindung **163**.

Also ist die Zyklisierung zum DHP nicht über Intermediat **162** möglich. Durch die freie Rotation des Diketon-Anteils ist der Übergang des unreaktiven Intermediats **162** in Verbindung **163** leicht möglich. Somit kann der nucleophile Angriff des Amins an der sterisch ungehinderten Carbonylfunktion zur Zwischenverbindung **164** erfolgen.

Eine Selektivität der 1,4-Addition von 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**158**) konnte auch bei der Zweikomponentenreaktion mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu Xanthen **165** beobachtet werden (Abbildung 92). Die Struktur des Xanthens **165** wurde mittels HMBC belegt (Abbildung 93).



**Abbildung 92:** Die Umsetzung von Diketon **158** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) erfolgte selektiv zu Xanthen **165**.



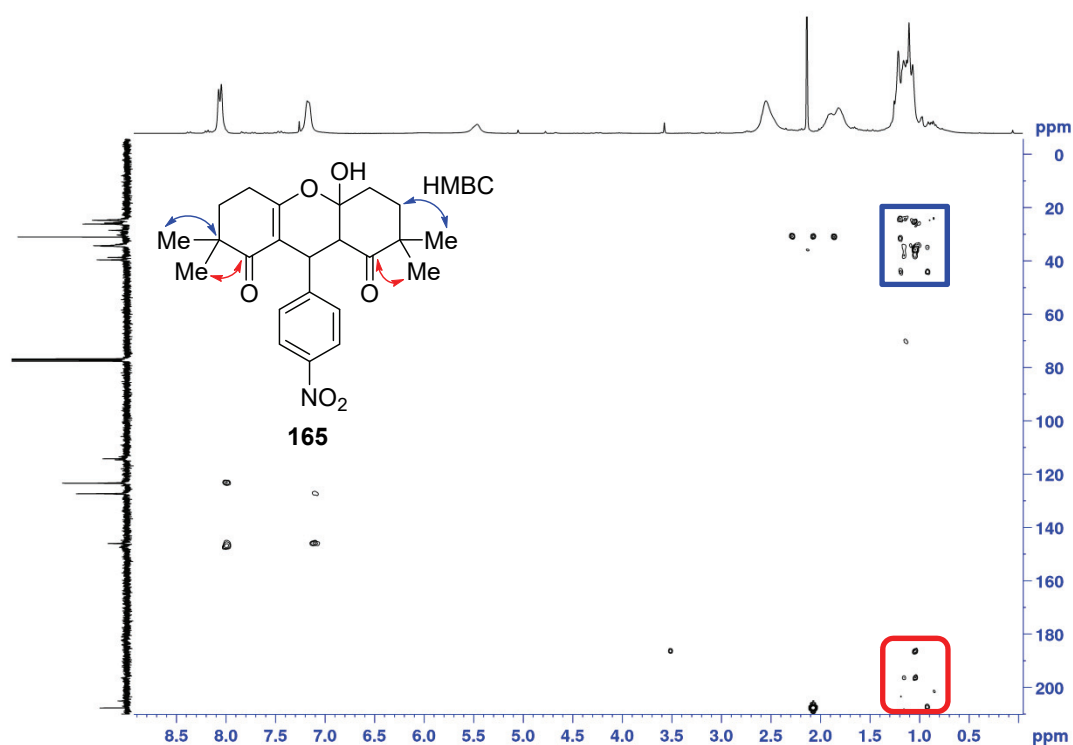


Abbildung 93: Zuordnung der Kreuzkupplungen von Xanthen **165** im HMBC.

Die selektive Darstellung von Xanthen **165** zeigte, dass die sterische Hinderung einer Carbonylgruppe des Diketons **158** eine Koordination der Reaktion bewirkt. So ist die Umsetzung zu Xanthen **165** nur dann möglich, wenn sich beide ungehinderten Carbonylgruppen wie in Rotamer **167** gegenüberstehen (Abbildung 94).

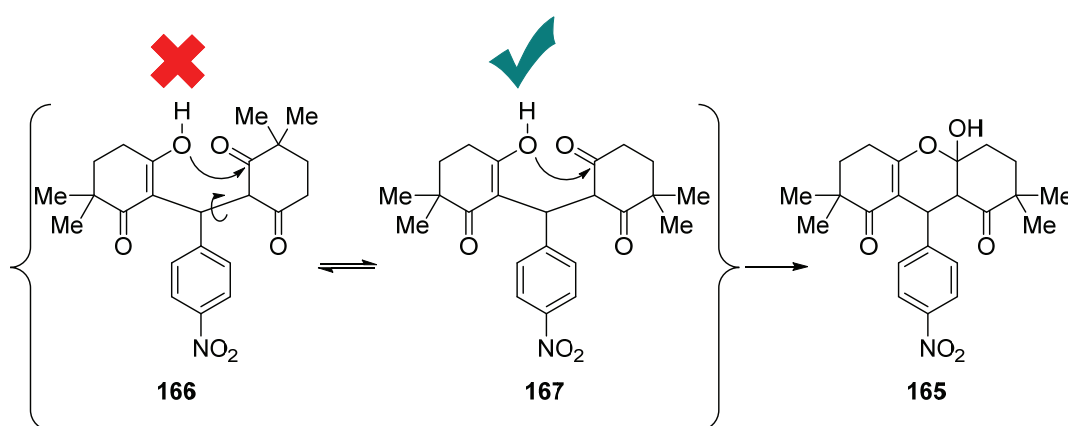
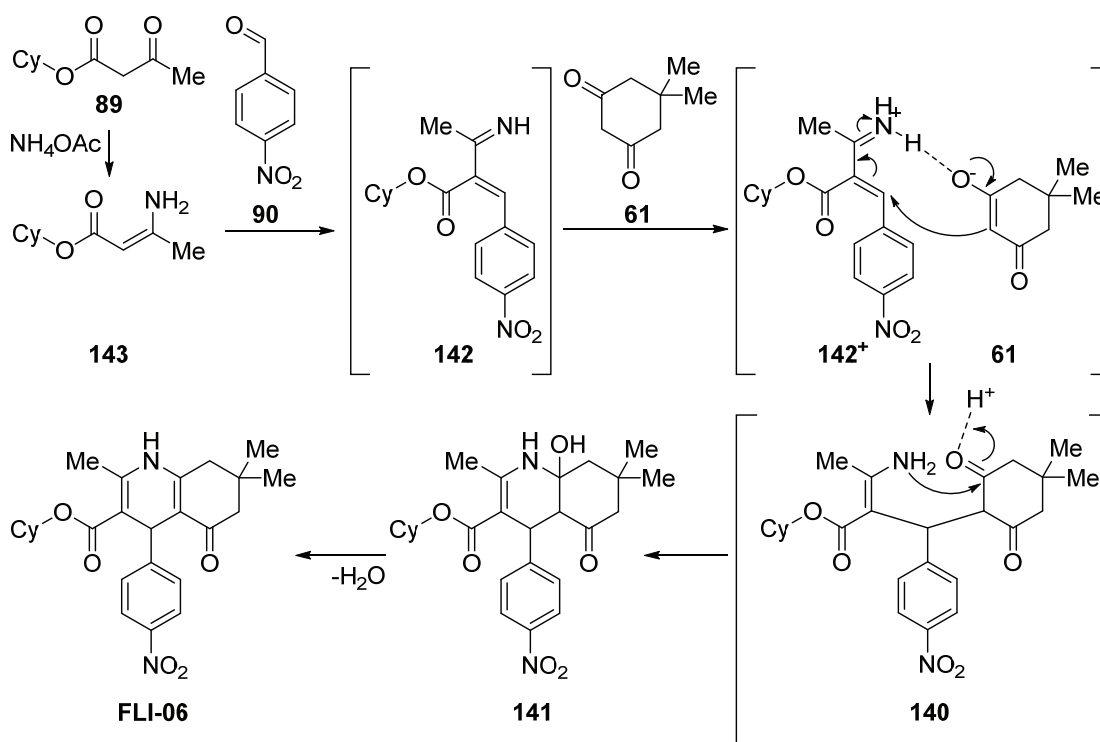


Abbildung 94: Nur die Konfiguration der Verbindung **167** ermöglicht die Darstellung von Xanthen **165**.

Durch die Erkenntnisse, die aus der Untersuchung der 3KR sowie der Umsetzungen von 1,3-Diketon **158** gewonnen wurden, lässt sich der Reaktionsverlauf nach Pfad V begründet nachvollziehen.

### 2.1.1.1.6. Zusammenfassung

Um den Reaktionsverlauf der 4KR zu DHP **FLI-06** nachzuvollziehen und um Schlüsselkomponenten zu identifizieren, wurde die DHP-Synthese in Elementarreaktionen zerlegt. Fünf verschiedene Szenarien (Pfad I bis V) wurden untersucht. Die Erkenntnisse aus den MKR führen zum Ergebnis, dass die gekreuzte DHP-Synthese bevorzugt nach Pfad V verläuft (Abbildung 95).



**Abbildung 95:** Reaktionsverlauf der gekreuzten DHP-Synthese basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten Testreaktionen

Zunächst erfolgt die rasche Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit Ammoniumacetat zu 3-Aminocrotonat **143**. Durch Knoevenagelkondensation von Enamin **143** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) wird Schlüsselverbindung **142** erhalten. Die Reaktivität von Imin **142** wird durch Protonierung des Stickstoffs durch Dimedon (**61**) weiter erhöht. Durch 1,4-Addition von Dimedon (**61**) an das aktivierte Imminiumion **142**<sup>+</sup> entsteht Verbindung **140**. Zwischenprodukt **140** zyklisiert durch den intramolekularen nukleophilen Angriff des Amins am freien Carbonyl zu Intermediat **141**. Nach Eliminierung von Wasser entsteht das gekreuzte DHP **FLI-06**.

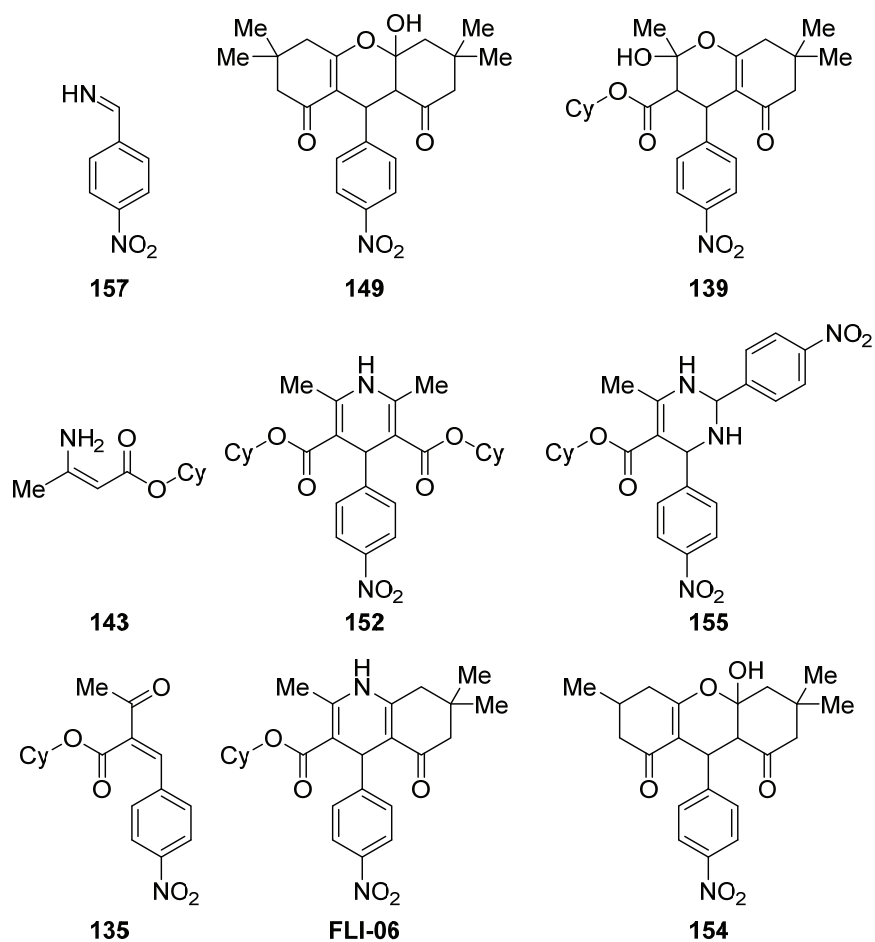
Obwohl dieser Reaktionsverlauf nach den bisherigen Ergebnissen der MKR nachvollziehbar ist, reicht dessen Betrachtung allein durch Zerlegung in Teilreaktionen nicht aus, um den Ablauf eindeutig abzusichern.

Die Schlüsselverbindung **142** konnte durch Ausschluss anderer denkbarer Intermediate zwar identifiziert, aber deren Existenz nicht belegt werden, da Verbindung **142**, wahrscheinlich wegen ihrer hohen Reaktivität, nicht isolierbar war. Somit konnten die weiteren Reaktionsschritte indirekt nur abgeleitet, der tatsächliche Ablauf aber nicht bewiesen werden. Daher war es zwingend notwendig, durch *in situ* Reaktionsverfolgung die aus der MKR identifizierten Zwischenverbindungen direkt nachzuweisen und damit den Reaktionsverlauf zu belegen. Eine *in situ* Betrachtung ist z. B. mittels NMR möglich.

Die Ergebnisse aller zur Klärung des Reaktionsverlaufs der 4KR durchgeführten Experimente sind in Tabelle 10 zusammengefasst. In Abbildung 96 sind die aus den MKR isolierten Verbindungen dargestellt.

**Tabelle 10:** Übersicht der durchgeführten Mehrkomponentenreaktionen und ihrer Reaktionsprodukte

<b>89</b>	<b>61</b>	<b>90</b>	<b>NH<sub>4</sub>OAc</b>	<b>Produkt</b>
-	✓	-	✓	-
-	-	✓	✓	<b>157</b>
✓	-	-	✓	<b>143</b>
-	✓	✓	-	<b>133</b>
✓	✓	-	-	-
✓	-	✓	-	-
<b>143</b>	-	✓	-	-
-	✓	<b>135</b>	-	<b>139</b>
-	<b>138</b>	<b>135</b>	-	-
✓	-	<b>135</b>	-	-
<b>143</b>	-	<b>135</b>	-	<b>151</b>
-	✓	✓	✓	<b>133</b>
-	<b>138</b>	✓	Pip/AcOH	-
✓	✓	-	✓	<b>143</b>
✓	-	✓	✓	<b>155</b>
✓	-	✓	Pip/AcOH	<b>135</b>
<b>143</b>	-	✓	Pip/AcOH	<b>151</b>
✓	✓	✓	-	<b>139</b>
<b>143</b>	✓	✓	-	<b>FLI-06</b>
-	✓	<b>135</b>	✓	<b>139</b>
✓	✓	✓	✓	<b>FLI-06</b>
✓	✓	✓	AcOH	<b>139</b>
✓	✓	✓	Pip/AcOH	<b>139</b>
<b>143</b>	✓	<b>135</b>	Pip/AcOH	<b>139</b>
<b>143</b>	<b>152</b>	<b>133</b>	Pip/AcOH	<b>154</b>

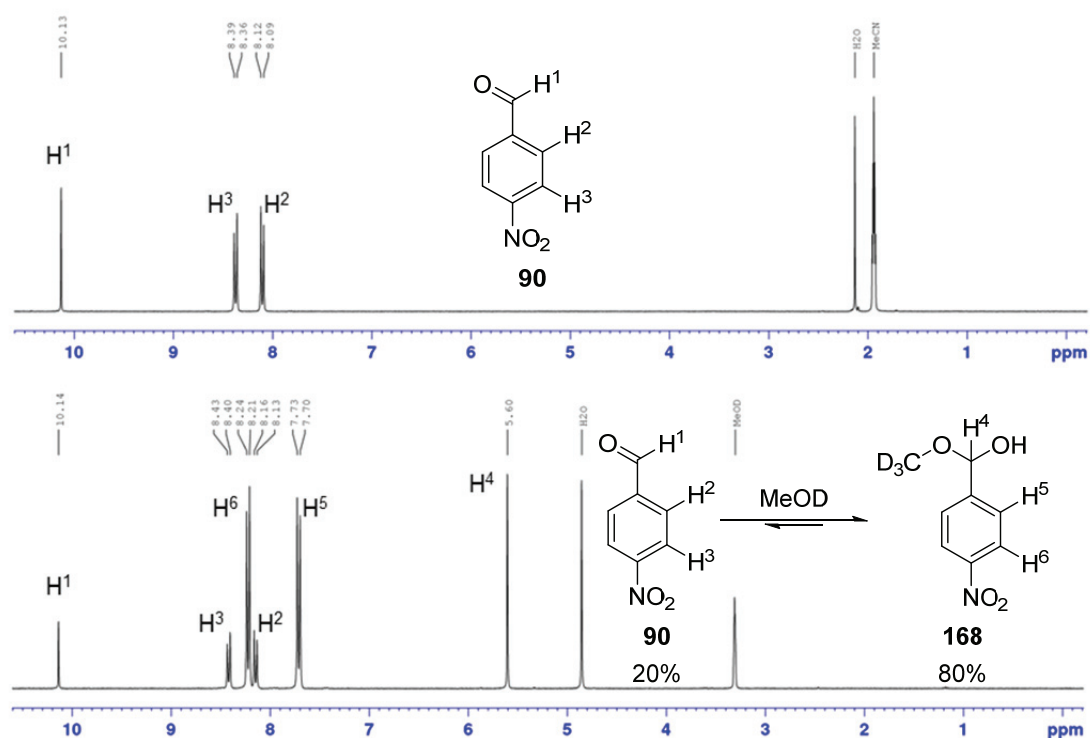


**Abbildung 96:** Übersicht aller Reaktionsprodukte der MKR

### 2.1.1.2. Betrachtung der 4KR durch NMR-Reaktionsverfolgung

Um den Einblick in den Verlauf der gekreuzten DHP-Synthese zu vertiefen, wurde die 4KR *in situ* mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Analytik nachverfolgt. Besondere Bedeutung kam dabei der Kontrolle der 1,4-Addition zu, da Michaelakzeptor **142** zwar aufgrund der zuvor durchgeführten Versuchsreihe plausibel erscheint, aber eine gezielte Darstellung nicht gelang.

Zunächst wurden die Edukte sowie die isolierten Verbindungen der Testreaktionen als Referenzen charakterisiert, um deren chemische Verschiebungen als potenzielle Intermediate in der 4KR zu identifizieren. Bei der Charakterisierung der Ausgangsmaterialien wurde festgestellt, dass 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) nur mit Methanol ein Halbacetal **168** bildet, in Acetonitril dagegen nicht (Abbildung 97). Bei Verbindung **168** kann es sich also nicht um ein Hydrat handeln.



**Abbildung 97:** Vergleich der NMR-Aufnahmen von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in Acetonitril (oben) und Methanol (unten)

Um mögliche nichtisolierbare Zwischenverbindungen zu identifizieren, die aus Teil- oder Nebenreaktionen hervorgehen, wurde die Umsetzung von Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) *in situ* beobachtet (Abbildung 98).

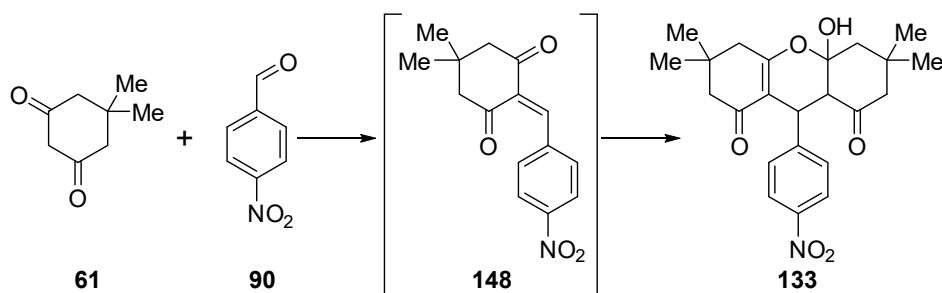


Abbildung 98: Betrachtete Umsetzung von Dimedon (61) und 4-Nitrobenzaldehyd (90)

Bis dahin konnte nur Xanthen **133** isoliert werden, nicht jedoch Enon **148**. Die Bildung von **133** wurde bereits zuvor als wenig produktbestimmend identifiziert. Da zudem Xanthen **133** in Methanol unlöslich ist, gilt es, diese Nebenreaktion zu vermeiden. Ziel der *in situ*-Betrachtung ist die Identifizierung des Enons **148**, das im Bildungsprozess auch in geringen Konzentrationen nachweisbar wäre.

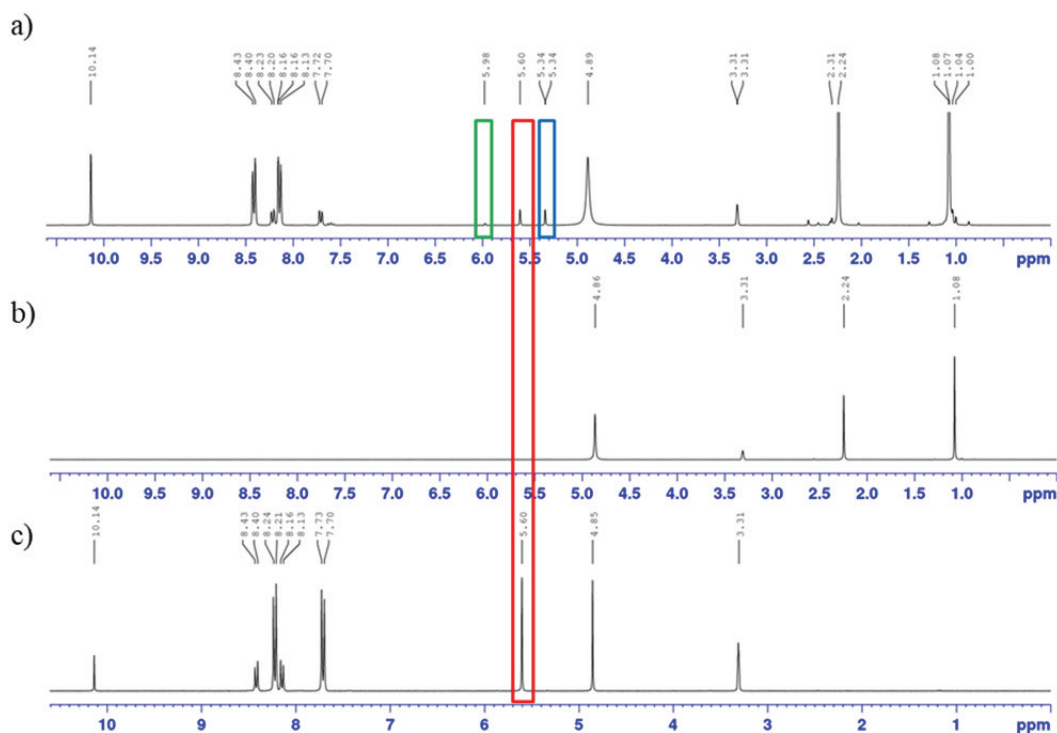
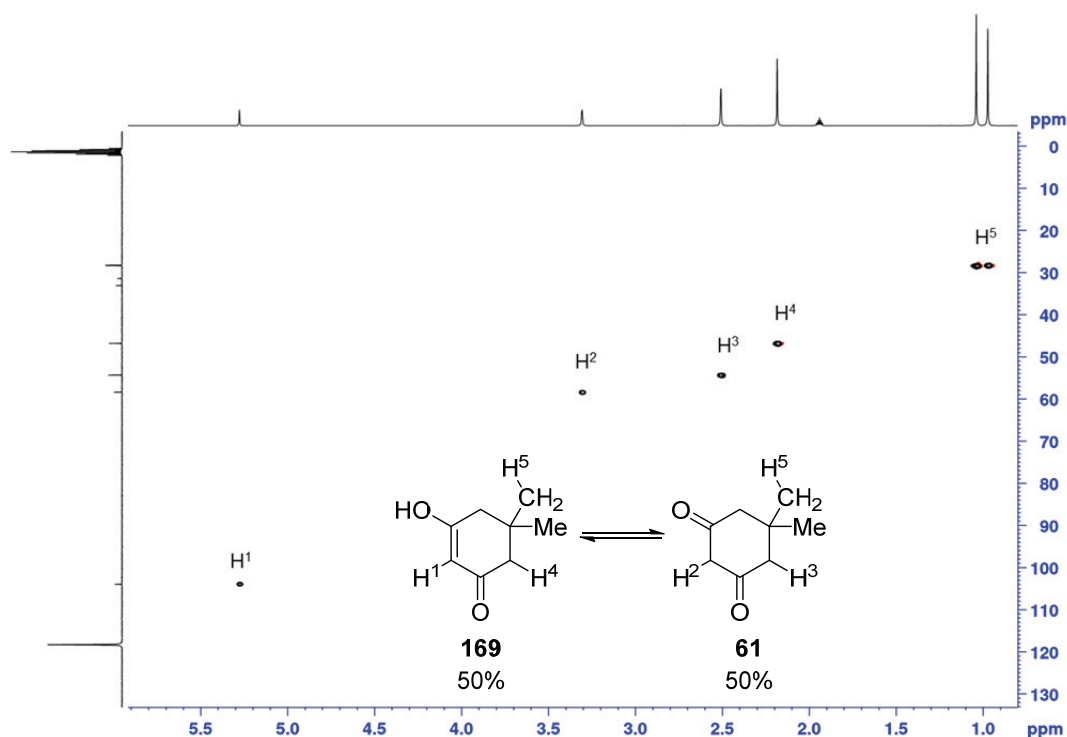


Abbildung 99: *In situ*-Reaktionsverfolgung der Umsetzung von Dimedon (61) und Aldehyd 90 durch  $^1\text{H}$ -NMR: a) 4-Nitrobenzaldehyd (90) + Dimedon (61); b) Dimedon (61); c) 4-Nitrobenzaldehyd (90)

Die Reaktionsverfolgung der Umsetzung von Dimedon (61) und Aldehyd 90 durch  $^1\text{H}$ -NMR erfolgte im Abstand von 11 min über 16 h. Abbildung 99 zeigt oben die Umsetzung der Substanzen nach 2 min. Die Spektren der reinen Substanzen sind dem gegenübergestellt, von Dimedon (61) in der Mitte und von 4-Nitrobenzaldehyd (90) darunter. Hier zeigte sich, dass die Bildung des Halbacetals **168** (5.60 ppm; rot) auch in der MKR stattfindet.

Die bislang noch nicht identifizierten Signale bei 5.98 ppm (grün) und 5.34 ppm (blau) wurden nun näher betrachtet.

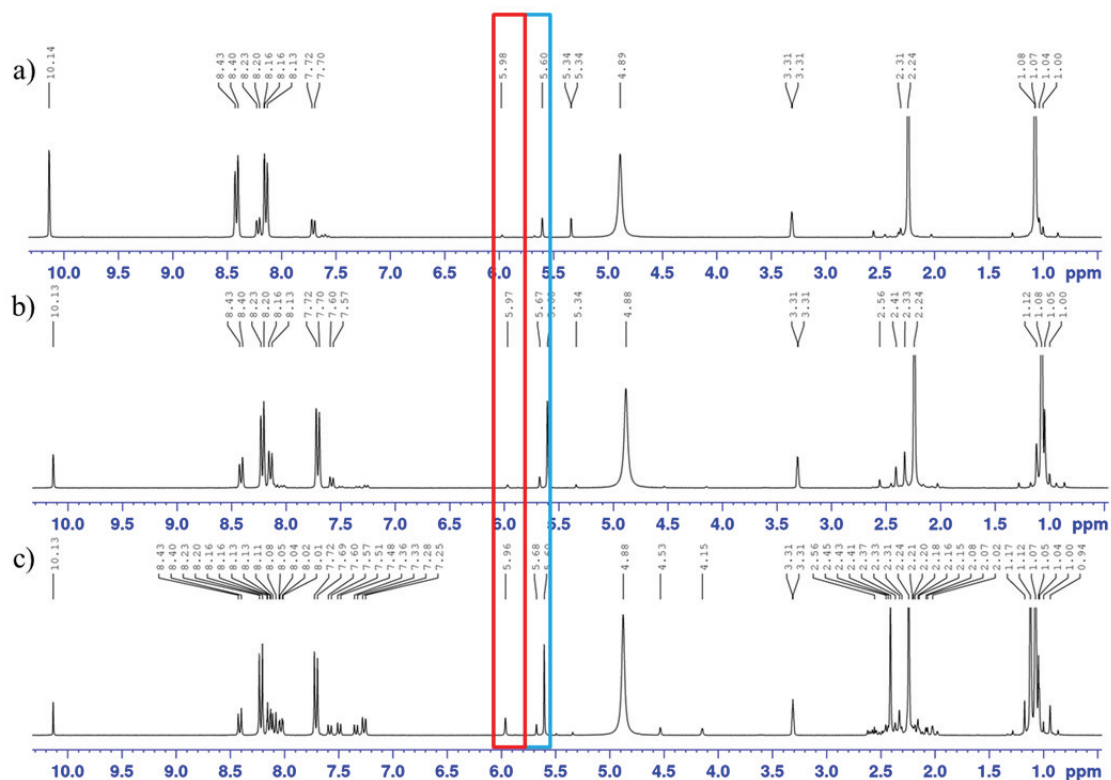
Die HSQC-Untersuchung von Dimedon (**61**) in CD<sub>3</sub>OH und Acetonitril zeigt, dass das Signal bei 5.34 ppm den *C-H*-aziden Protonen zuzuordnen ist (Abbildung 100). Dabei kann das Proton *H*<sup>1</sup> der vinylogen Säure **169** (5.34 ppm) von den Protonen *H*<sup>2</sup> (3.31 ppm) in  $\alpha$ -Position der beiden Carbonyle von Dimedon (**61**) unterschieden werden.



**Abbildung 100:** HSQC-Aufnahme von Dimedon (**61**) in MeCN

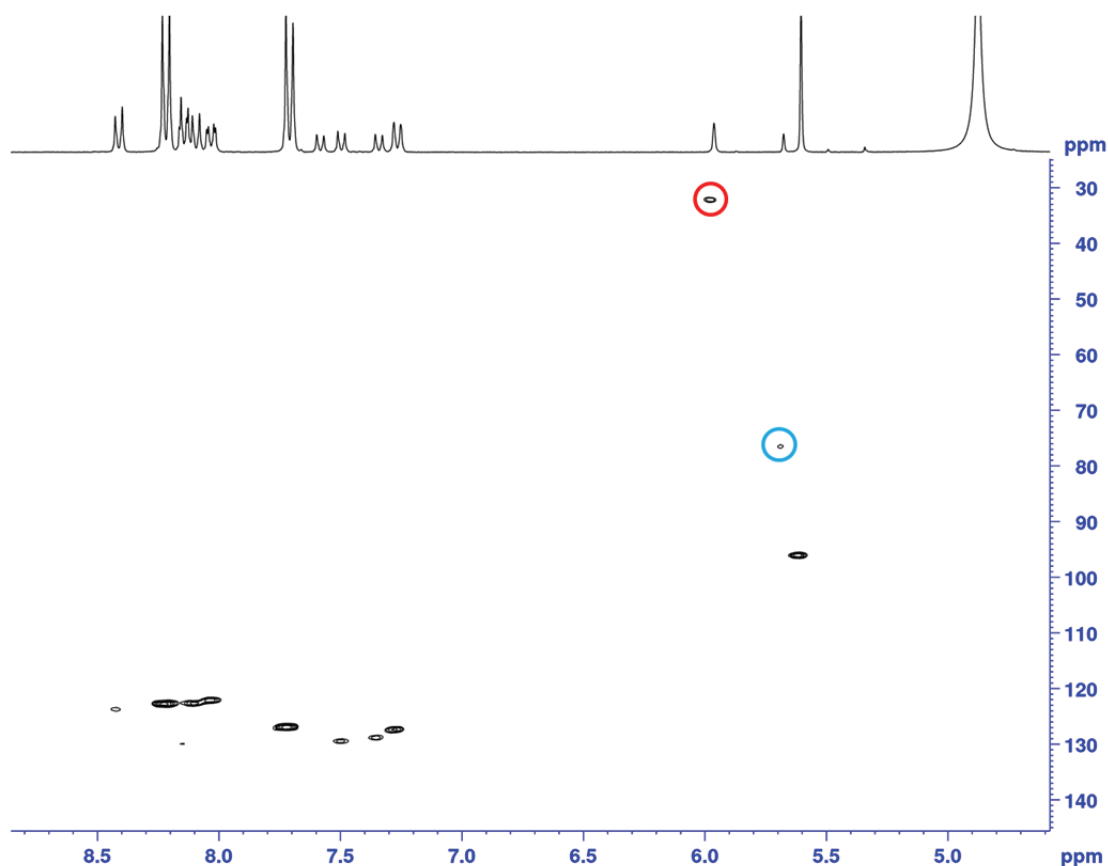
Es wird verständlich, dass die Intensität des Signals bei 5.34 ppm über den weiteren Reaktionsverlauf stetig abnahm. Dagegen nahm das Signal der Verbindung mit der chemischen Verschiebung bei 5.98 ppm (rot) zu (Abbildung 101). Zudem wurde nach 8 h eine weitere unbekannte Verbindung mit der chemischen Verschiebung von 5.68 ppm (blau) beobachtet.





**Abbildung 101:** Zeitlicher Verlauf der Umsetzung von Dimedon (61) und 4-Nitrobenzaldehyd (90) in Methanol  
a) nach 2 min; b) nach 2 h; c) nach 16 h

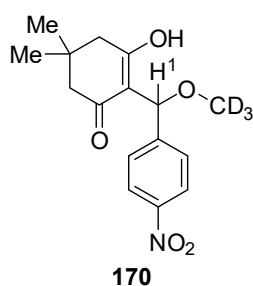
Durch *in situ*-HSQC konnte der chemischen Verschiebung 5.98 ppm ein C-Atom bei 32.5 ppm und der Verbindung mit 5.68 ppm ein C-Atom bei 76.3 ppm zugeordnet werden (Abbildung 102).



**Abbildung 102:** *In situ*-HSQC der Umsetzung von Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**)

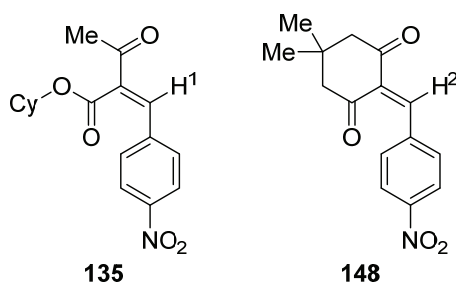
Ein Vergleich der gemessenen chemischen Verschiebung 5.98 ppm (rot) mit der des Xanthens **133** ergab, dass es sich hier um dieselbe Verbindung handeln könnte.

Für das Methanoladdukt **170** des Enons **148** wurde die chemische Verschiebung (5.26 ppm / 73 ppm) berechnet<sup>[199]</sup> und den gemessenen Werten von  $H^1$  5.68 ppm / 76.3 ppm zugeordnet (Abbildung 103).



**Abbildung 103:** Vorgeschlagene Struktur der Verbindung **170**

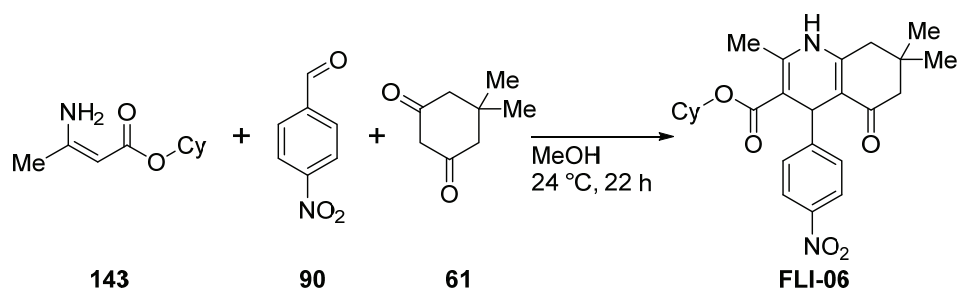
Dass es sich bei der unbekannten Verbindung um Enon **148** handelt, ist dagegen unwahrscheinlich. Da Enon **135** eine Verschiebung des Protons  $H^1$  (7.60 ppm / 137 ppm) zu deutlich höherem Feld aufweist, ist entsprechendes auch für das Proton  $H^2$  (berechnet<sup>[199]</sup>: 8.7 ppm / 140 ppm) von Enon **148** zu erwarten (Abbildung 104).



**Abbildung 104:** Enone **135** und **148**

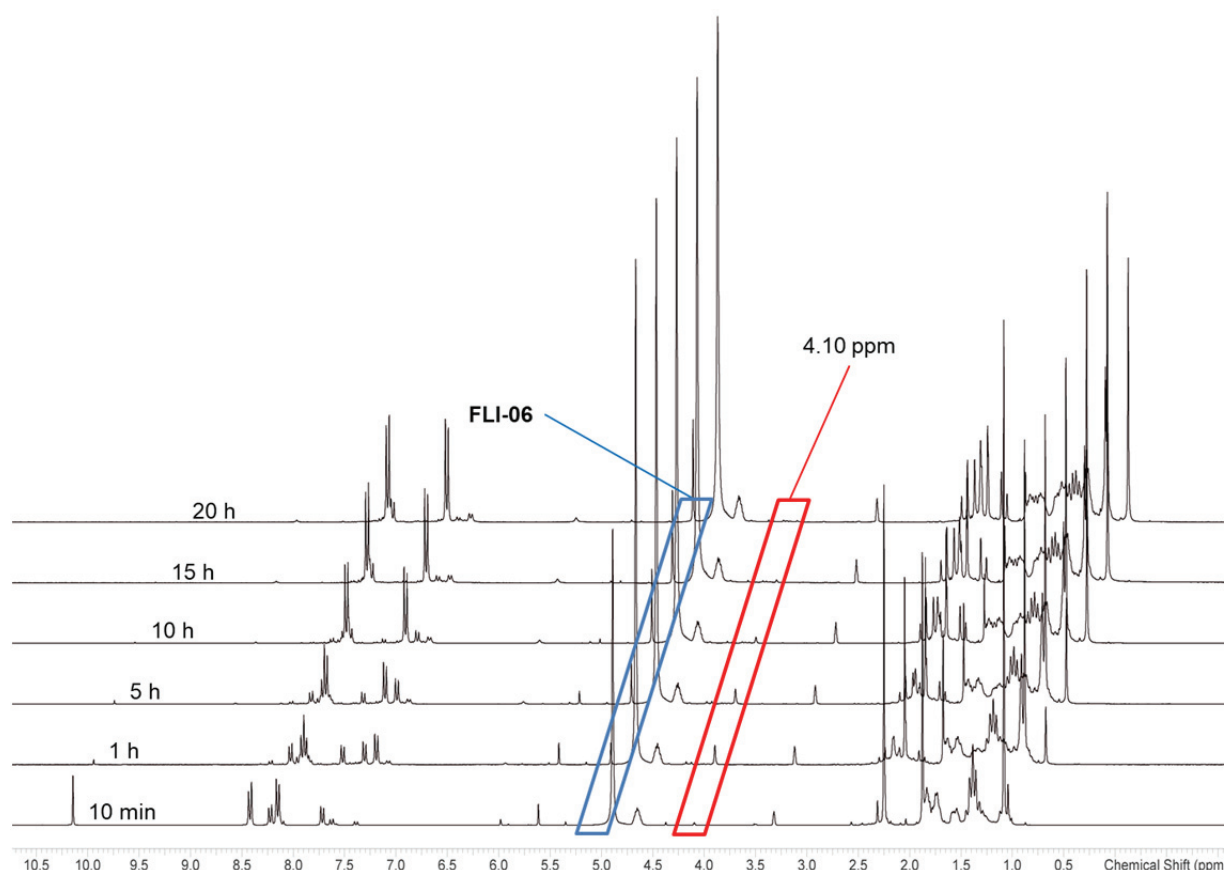
Damit konnten bereits einige Signale von Verbindungen, die erkennbar nicht zu DHP **FLI-06** führen, identifiziert und für die weitere Betrachtung des Reaktionsverlaufs ausgeschlossen werden.

Nach Ermittlung der chemischen Verschiebungen der Edukte und der Reaktionsprodukte aus den vorhergehenden MKR, wurde die Umsetzung von 3-Aminocrotonat **143** mit Dimedon (**61**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu DHP **FLI-06** betrachtet (Abbildung 105).



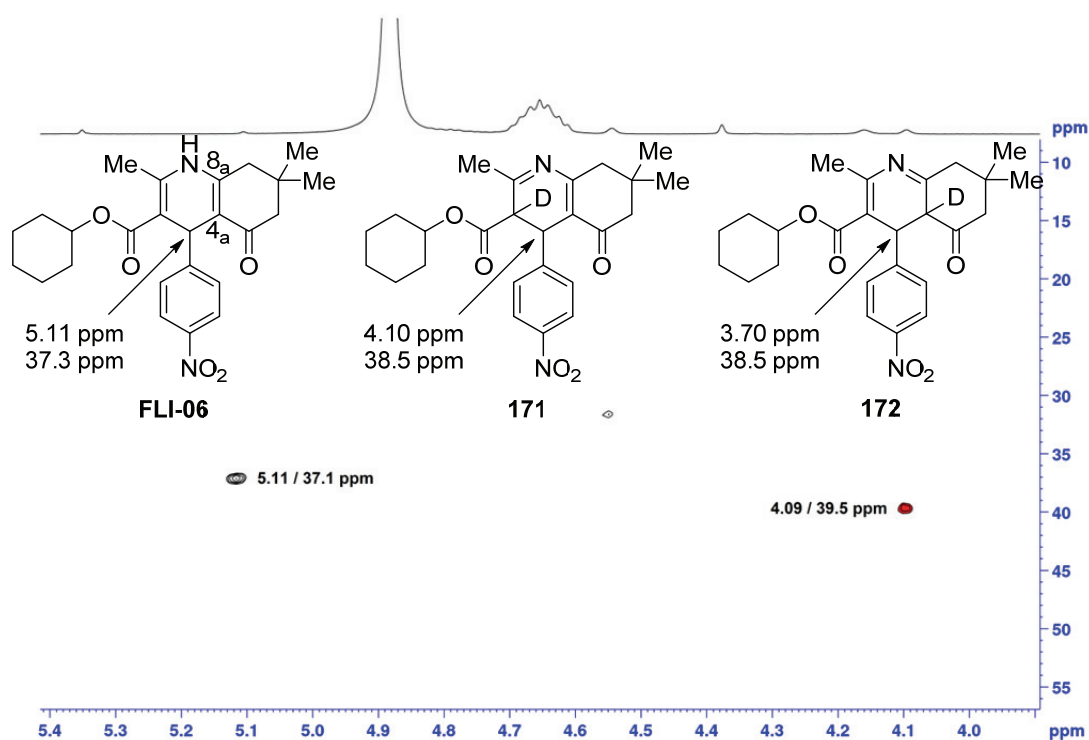
**Abbildung 105:** Diese 3KR soll im NMR nachvollzogen werden.

Die Verfolgung der 3KR zeigte eine rasche Zunahme einer unbekannten Verbindung mit einem charakteristischen Signal bei 4.10 ppm (rot). Dieses erreichte sein Maximum nach etwa 2 h, um dann wieder bis zum Ende der Beobachtungszeit (22 h) abzunehmen (Abbildung 106).



**Abbildung 106:** Vergleich der NMR-Spektren der Multikomponentenreaktionen zeigt Signale von Zwischenprodukten.

Die chemische Verschiebung des Signals bei 4.10 ppm ist einer Zwischenstufe zuzuordnen, die zu keiner bislang bekannten Verbindung passt. Mittels HSQC wurde die chemische Verschiebung des *H*-tragenden *C*-Atoms der Übergangsverbindung zu 39.5 ppm bestimmt (Abbildung 107). Dies wies eindeutig auf eine Vorstufe des DHP-Rings (37.1 ppm) hin. Durch Berechnung<sup>[199]</sup> der chemischen Verschiebungen möglicher Intermediate erwiesen sich die vorgeschlagenen DHP **171** und **172** als besonders naheliegend.

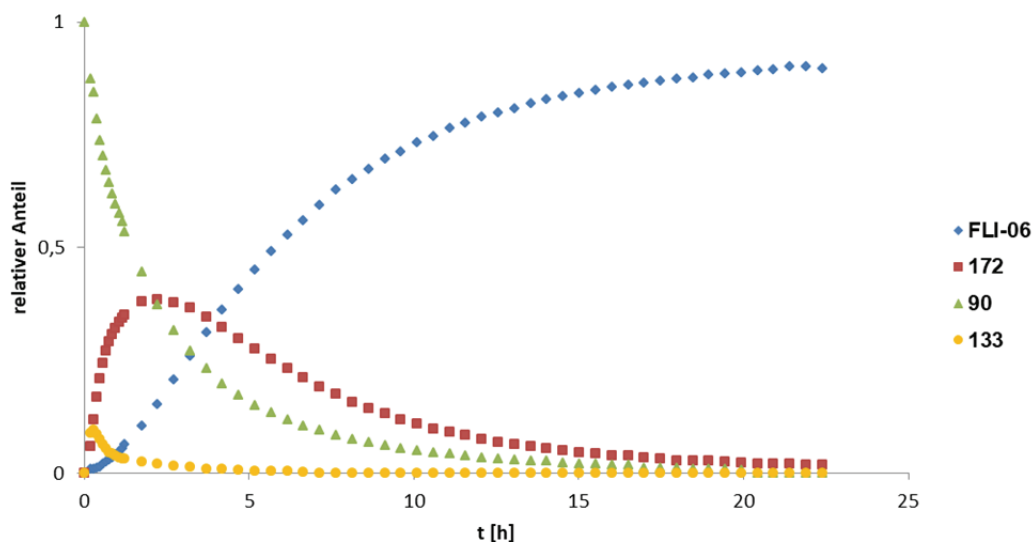


**Abbildung 107:** Durch HSQC ermittelte chemische Verschiebungen und mögliche Strukturvorschläge

Die Struktur von DHP **171** entspricht dem Intermediat aus dem Reaktionsweg analog Pfad II. Dieser wurde bereits experimentell ausgeschlossen, da 2-Enaminoketon **138** als Nukleophil zur 1,4-Addition an Michaelakzeptor **135** nicht zielführend war.

Also bleibt DHP **172** als mögliches Intermediat übrig. Dafür spricht auch, dass eine Verbindung entsprechender Struktur aus dem favorisierten Reaktionsverlauf Pfad V hervorgeht. Ein weiteres wichtiges Indiz ist, dass die Eliminierung von Wasser zum DHP nicht, wie zunächst angenommen, entlang der Kohlenstoffbindung 4a-8a verläuft, sondern entlang der Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung.

Ein Zusammenhang zwischen den beiden DHP **172** und **FLI-06** im Reaktionsablauf konnte durch Nachverfolgung der Konzentrationsänderungen der Reaktanden im NMR anschaulich gemacht werden (Abbildung 108).

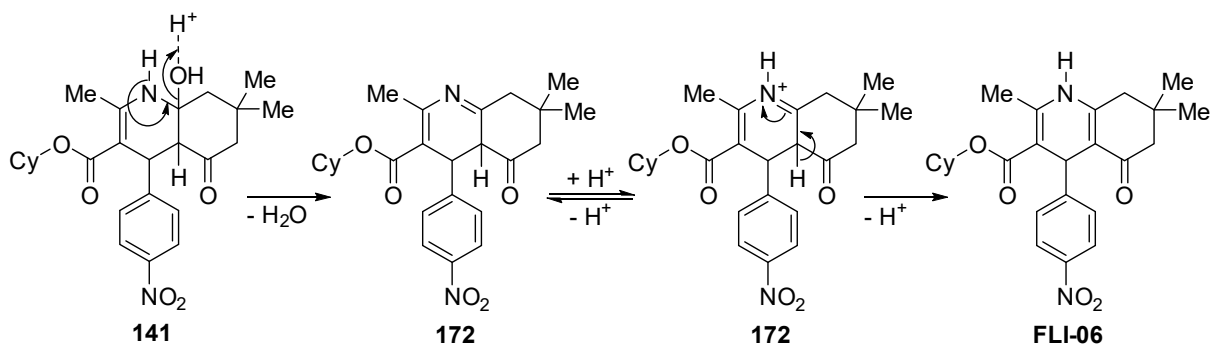


**Abbildung 108:** Durch NMR ermittelter zeitlicher Verlauf der Reaktanden der 3KR

Xanthen **133** entsteht zu Beginn des Experiments zwar sehr rasch, ist aber nach ca. 30 min kaum mehr nachweisbar. Das von Xanthen **133** freigesetzte Dimedon (**61**) wird durch Reaktion mit Imin **142** dem Gleichgewicht entzogen.

Weiterhin wurde ein sehr rascher Konzentrationsanstieg von Verbindung **172** beobachtet. Der Zuwachs von DHP **FLI-06** verläuft zeitlich verzögert und deutlich langsamer ansteigend. Der versetzte Konzentrationsverlauf der Verbindungen **172** und **FLI-06** lässt den Schluss zu, dass Intermediat **172** tatsächlich eine direkte Vorstufe von DHP **FLI-06** ist.

Außerdem veranschaulicht der Konzentrationsverlauf von **FLI-06**, dass die Bildung von Intermediat **172** sehr rasch erfolgt, während die finale Isomerisierung der Doppelbindung zu **FLI-06** weit langsamer abläuft. Diese langsam verlaufende Isomerisierung wäre demnach der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion (Abbildung 109).

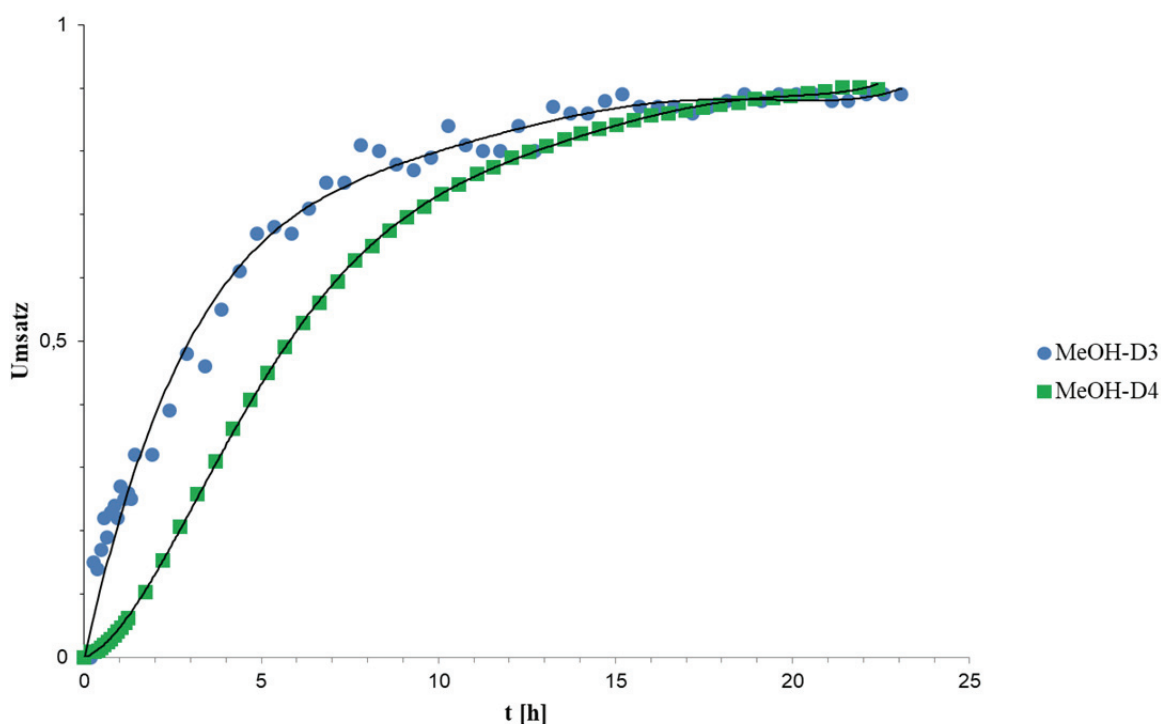


**Abbildung 109:** Isomerisierung der Doppelbindung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Reaktion

Bei der DHP-Synthese wurde ausschließlich **FLI-06** isoliert, nicht jedoch Intermediat **172**. Es war anzunehmen, dass bei Deuteriumaustausch am C-8a die Isomerisierung der Doppelbindung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt verlangsamt stattfindet.

Eine gedrosselte Eliminierungsreaktion unter Bruch einer C-D-Bindung statt einer C-H-Bindung kann bis zu 7-mal langsamer ( $\frac{k_H}{k_D} = 7$ ) verlaufen. Dieser Sachverhalt wird primärer kinetischer Isotopeneffekt genannt. Dieser Effekt ist mit der Erhöhung der Aktivierungsenergie der Bindungsspaltung zu erklären und ermöglicht, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu belegen.<sup>[200]</sup>

In deuteriertem Lösungsmittel findet ein sehr schneller Einbau in das Cyclohexandion statt (siehe oben). Dieser Austausch konnte im NMR bei 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) als deutlich langsamer verlaufend nachvollzogen werden. Daher erschien auch nur die Deuterierung von Intermediat **172** (Abbildung 107) plausibel. Der Einfluss einer Deuterierung auf die DHP-Synthese wurde durch Verfolgung der Umsatzgeschwindigkeit mittels *in situ*-NMR in CD<sub>3</sub>OD und CD<sub>3</sub>OH untersucht (Abbildung 110).

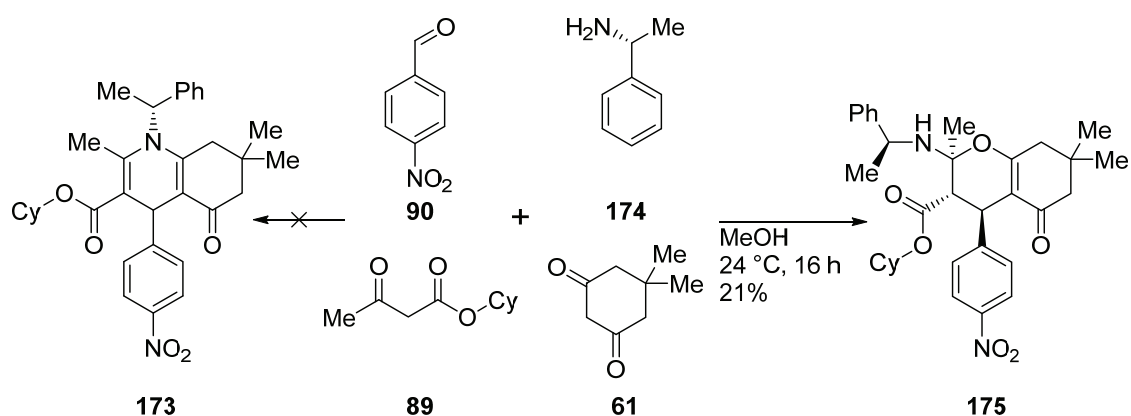


**Abbildung 110:** Vergleich des Verlaufs der Konzentration von **FLI-06** in MeOH-D<sub>3</sub> und MeOH-D<sub>4</sub>

Dabei zeigte sich ein steilerer Anstieg der Konzentration von **FLI-06** in CD<sub>3</sub>OH gegenüber CD<sub>3</sub>OD (50% Umsatz nach 3 h mit nicht-deuteriertem Substrat). Dies ist ein deutlicher

Hinweis darauf, dass die Isomerisierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Weiter stützt dieser Befund die mechanistischen Annahmen.

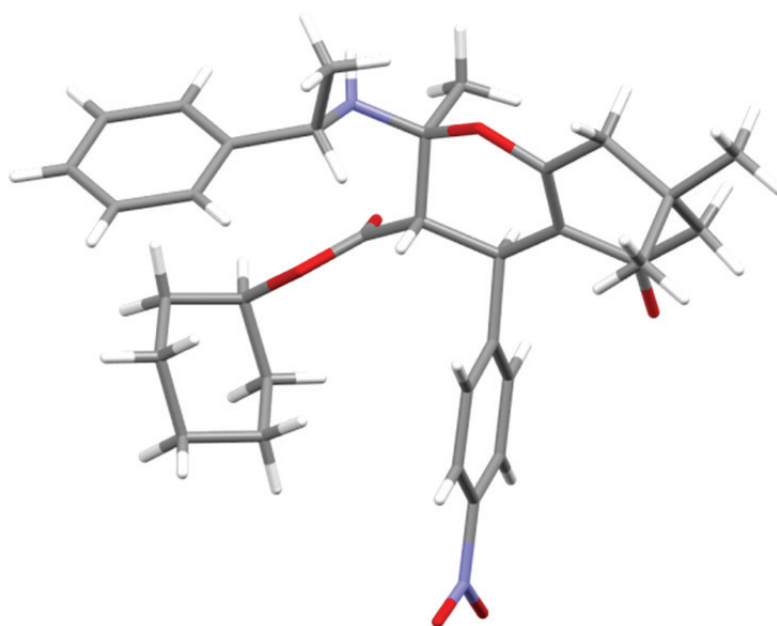
Um nachzuprüfen, ob eine Eliminierung von Wasser entlang der *N*-C-Bindung auch bei konventionellen Reaktionsbedingungen stattfindet oder dies nur ein in MeOH-D<sub>4</sub> beobachtetes Phänomen ist, wurde die 4KR mit dem primären Amin **174** durchgeführt (Abbildung 111). Sollte also die Eliminierung alternativ auch entlang der C-4a-8a-Bindung verlaufen können, so müsste auch DHP **173** darstellbar sein.



**Abbildung 111:** Die 4KR mit dem primären Amin **174** ergab nicht das erwartete DHP **173**.

Die Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und 1-(*R*)-Phenethylamin (**174**) ergab allerdings nicht das erwartete DHP **173** sondern Hexahydrobenzopyran **175**. Dies konnte durch Röntgenstrukturanalyse belegt werden (Abbildung 112).



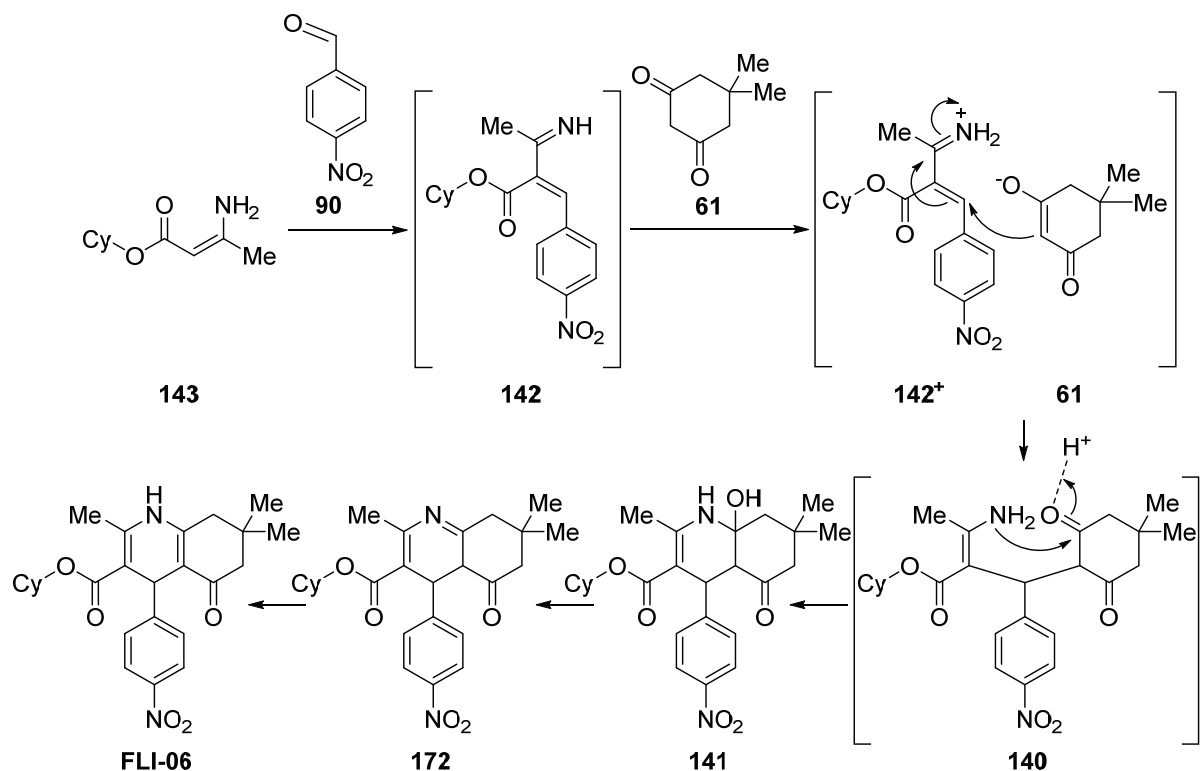


**Abbildung 112:** Kristallstruktur von Hexahydrobenzopyran **175**

Eine direkte Eliminierung zu DHP **173** konnte bei Raumtemperatur nicht beobachtet werden. Dies unterstützt die Annahme, dass bei der DHP-Synthese zunächst die Eliminierung von Wasser entlang der *N-C*-Bindung erfolgen muss. Das ist bei primären Aminen nicht möglich.

Die Kristallstrukturanalyse von Hexahydrobenzopyran **175** (Abbildung 112) lieferte weitere Indizien für einen bevorzugten Reaktionsverlauf nach Pfad V. Hier zeigte sich, dass das Amin auf der Seite des  $\beta$ -Ketoesters gebunden ist und nicht auf der des 1,3-Diketons. Dies bestätigt den postulierten Reaktionsschritt über Imin **142** zur DHP-Synthese von **FLI-06**. Der voluminöse Substituent am *N*-Atom von Amin **174** verhindert demnach entweder die Kondensation, oder das sich bei der Eliminierung ergebene Iminiumion ist zu gespannt.

Zusammenfassend ergibt sich der in Abbildung 113 dargestellte Reaktionsablauf. Die betrachtete 4KR zur Synthese von DHP **FLI-06** weist also eine spezifische Reihenfolge der Additionsreaktionen auf. Die bisherigen Ergebnisse machen deutlich, dass das symmetrische DHP nur dann entsteht, wenn die verwendeten Diketone und  $\beta$ -Ketoester ähnliche Reaktivitäten aufweisen. Je unterschiedlicher die Reaktivität der verwendeten Komponenten, desto höher ist der zu erwartende Anteil des gekreuzten DHP.



**Abbildung 113:** Ergebnisse der Untersuchungen zum Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese

Die selektive Darstellung des gekreuzten DHP kann durch die Protonierung des Intermediats **142** durch Dimedon **61** erklärt werden. Aufgrund der Ausnahmestellung von Dimedon **61** mit dessen hoher Acidität im Vergleich zu nichtzyklischen  $\beta$ -Diketonen ist zu prüfen, ob diese mechanistische Betrachtung auch für andere Diketonverbindungen zutreffend ist und ob eine Veränderung des pH-Werts der Reaktionen zu unterschiedlichen Produkten führt.

Im Unterschied zu den Beobachtungen von Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> zeigt sich, dass der Weg zum DHP nur über die Knoevenagelreaktion von Enamin **143** und Aldehyd **90** zu Intermediat **142** führt. Die von den Autoren beschriebene Reaktion des Diketons **61** mit dem Aldehyd **90** führt zwar zum symmetrischen Xanthen **133**, nicht jedoch weiter zum DHP.

Auch die Vorschläge von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> trafen für die 4KR nur teilweise zu. Danach wäre zunächst die Knoevenagelkondensation von  $\beta$ -Ketoester **89** und Aldehyd **90** zu Enon **135** zu erwarten. Dieses würde dann bevorzugt zu Intermediat **142** und dann weiter zum DHP reagieren. Ein derartiger Reaktionsverlauf konnte jedoch nicht nachvollzogen werden. Die Beobachtungen der 4KR lassen lediglich den Schluss zu, dass Intermediat **142** direkt gebildet werden muss, um eine DHP-Synthese zu ermöglichen.

Katritzky *et al.*<sup>[123]</sup> und Garden *et al.*<sup>[125]</sup> beschreiben die Bildung des Michaelakzeptors als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der DHP-Synthese. Bei der 4KR zu DHP **FLI-06**

konnte jedoch eine rasche Zunahme des Zwischenprodukts **141** beobachtet werden, die nur langsam zu DHP **172** und dann wieder sehr rasch zu DHP **FLI-06** reagierte.

Eine Anreicherung von DHP **172** war aufgrund des kinetischen Isotopeneffekts in MeOH-D<sub>4</sub> nachvollziehbar. Das Schlüsselintermediat **142** konnte nicht nachgewiesen werden, die Anreicherung von DHP **172** sehr wohl. Dies zeigt, dass bei der Synthese von DHP **FLI-06** die Isomerisierung vom 1,2- zum 1,4-DHP ein unerwartet langsamer und somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der 4KR ist.

Das stereogene Zentrum des gekreuzten DHP **FLI-06** wird im Schritt der Michaeladdition von Dimedon (**61**) an Intermediat **142** gebildet. Diese Addition könnte solange reversibel sein, bis die Wassereliminierung zu DHP **172** erfolgt, ist möglicherweise aber irreversibel. In diesem Fall wäre die Verwendung eines koordinierenden Katalysators denkbar, der den nukleophilen Angriff des Dimedons (**61**) von einer Seite lenkt. Dies könnte durch den bereits von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschriebenen Phosphorsäurediester **131** erfolgen.

### 2.1.2. Gekreuzte Dihydropyridin-Synthese unter Verwendung linearer und zyklischer $\beta$ -Diketone mit C<sub>7</sub>-Ringgrößen

Die Umsetzung linearer  $\beta$ -Diketone zu 1,4-DHP wurde von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> untersucht. Bei der Umsetzung von Enamin (**99**) und Pentan-2,4-dion (**98**) mit Enon **100** wurde ein deutlicher Überschuss des symmetrischen DHP **102** gegenüber dem gekreuzten DHP **103** festgestellt (Abbildung 114).

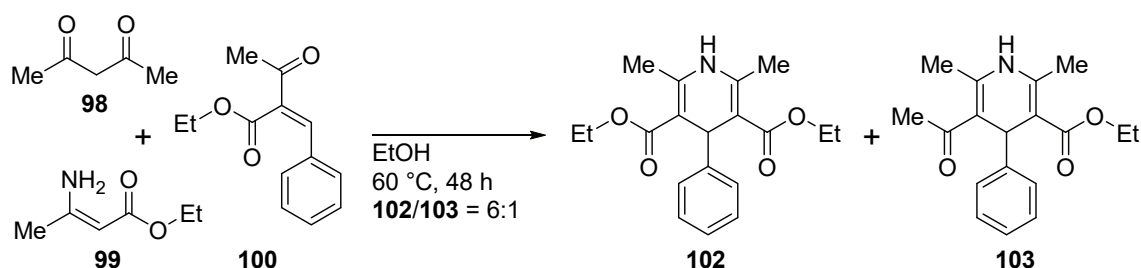
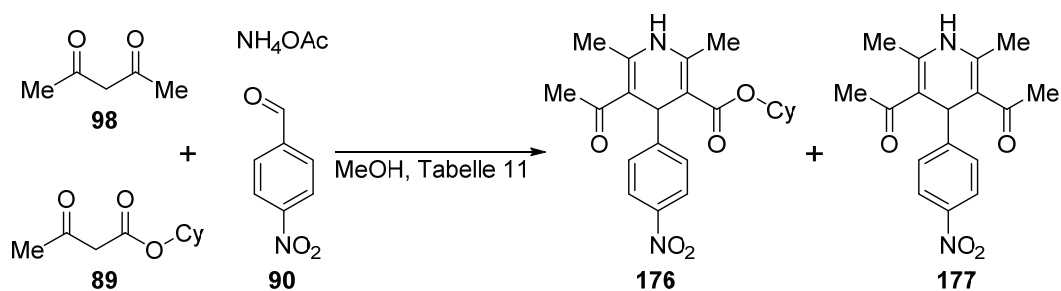


Abbildung 114: Umsetzung linearer  $\beta$ -Diketone

Um diese Reaktion nachzuvollziehen, wurde die Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Ammoniumacetat und Pentan-2,4-dion (**98**) untersucht (Abbildung 115).



**Abbildung 115:** Die 4KR ergab das gekreuzte DHP **176** sowie das symmetrische DHP **177** mit doppeltem Diketonanteil.

Die Durchführung der 4KR bei Raumtemperatur lieferte eine etwa 5-fache Menge des gekreuzten DHP **176** gegenüber dem symmetrischen DHP **177** (Tabelle 11). Das symmetrische DHP **151** mit zwei Cyclohexylestern wurde jedoch nicht nachgewiesen. Die Wiederholung des Experiments bei Mikrowellenbedingungen ergab eine höhere Ausbeute beider DHP. Das gekreuzte DHP **176** trat doppelt so häufig auf wie DHP **177**. Zudem wurde das symmetrische DHP **151** mit einem Anteil von 14% isoliert.

**Tabelle 11:** Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der in Abbildung 115 gezeigten Umsetzung

t	T [°C]	<b>176</b>	<b>177</b>	<b>151</b>
16 h	24	14%	3%	-
12 min	MW: 120	24%	11%	14%

Die Beobachtungen von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> konnten für die 4KR nicht nachvollzogen werden. Es ist denkbar, dass die von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> verwendeten zuvor synthetisierten Zwischenverbindungen Enon **100** und Enamin **99** bevorzugt das symmetrische DHP **102** bilden. Aufgrund anderer Ausgangsverbindungen in der 4KR können zuvor nicht beobachtete Konkurrenzreaktionen stattfinden.

Da bei der 4KR mit Dimedon (**61**) ausschließlich das gekreuzte DHP **FLI-06** erhalten wurde, muss eine abweichende Reaktivität des Diketons **61** zu Pentan-2,4-dion (**98**) vorliegen. Daher wurden verschiedene  $\beta$ -Ketoester und 1,3-Diketone bei Raumtemperatur mit Ammoniumacetat umgesetzt und die dabei entstandenen Reaktionsprodukte analysiert (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Beobachtungen zur Umsetzung verschiedener  $\beta$ -Ketoester und 1,3-Diketone mit  $\text{NH}_4\text{OAc}$  bei Raumtemperatur

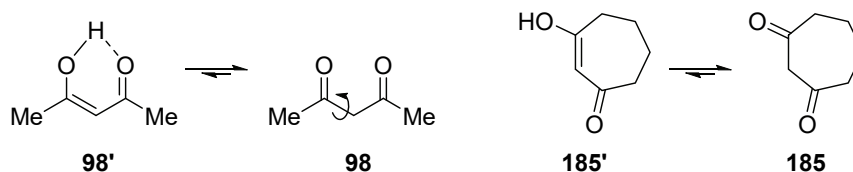
Edukt	Produkt	Edukt	Produkt
<b>89</b>	<b>143</b>	<b>181</b>	<b>182</b>
<b>98</b>	<b>178</b>	<b>183</b>	<b>184</b>
	-		-
<b>179</b>	-	<b>61</b>	-
	-		
<b>180</b>	-	<b>185</b>	<b>186</b>

Die rasche Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **89** zu Enamin **143** konnte wie erwartet reproduziert werden. Auch die Reaktion des Diketons **98** mit Ammoniumacetat lieferte das entsprechende Enamin **178** nach 1.5 h mit 26% Ausbeute. Die zyklischen Diketone Cyclopentan-1,3-dion (**179**), Cyclohexan-1,3-dion (**180**) sowie Dimedon (**61**) zeigten bei Raumtemperatur keine Umsetzung mit Ammoniumacetat.  $\beta$ -Ketoester **181** konnte zu Enamin **182**, Cyclohexanon (**183**) rasch zu Imin **184** umgesetzt werden. Im Gegensatz zu den 5- und 6-Ring-1,3-Diketonen zeigte Cycloheptan-1,3-dion (**185**) eine Umsetzung zum Enamin **186**.

Zyklische 1,3-Diketone mit einer Ringgröße von  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$  reagierten nicht mit Ammoniumacetat und stellen somit eine Ausnahme dar. Sie liegen nahezu ausschließlich als vinyloge Carbonsäuren vor, ab einer Ringgröße von  $\text{C}_7$  wird dagegen die Diketon-Form bevorzugt. Dies ergab die Untersuchung der Ausgangsverbindungen im NMR. Zyklische Diketone mit Ringgrößen von  $\text{C}_7$ - $\text{C}_{10}$  sowie lineare 1,3-Diketone und  $\beta$ -Ketoester zeigen in polar protischen Lösungsmitteln einen höheren Diketon-Charakter als in unpolaren Lösungsmitteln.

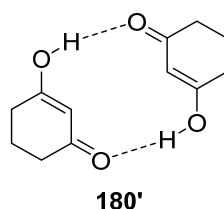
Dies begründen Eisert<sup>[201],[202],[203]</sup>, Haupter<sup>[204]</sup> und Schank<sup>[205]</sup> damit, dass lineare bzw. zyklische Diketone mit einer Ringgröße  $> \text{C}_6$  durch die Enolisierung „Mobilität“ verlieren. Bei linearen 1,3-Diketonen kann der Mobilitätsverlust der frei rotierbaren  $\text{C}-\text{C}$ -Bindung durch Bildung des *cis*-Enolats in polar protischen Lösungsmitteln nicht kompensiert werden, da der Energiegewinn der *Z*-Form in direkter Konkurrenz zur Solvationsenergie der Keton-Form steht. 7-10-Ring-Diketone sind zwar weniger „mobil“ als lineare 1,3-Diketone, aber aufgrund

der „*trans*-Fixierung“ der Enolform nicht fähig, ein *cis*-Enolat auszubilden. Dadurch kann auch der Entropieverlust nicht kompensiert werden (Abbildung 116).



**Abbildung 116:** Keto-Enol-Tautomerie der Diketone **98** und **185**

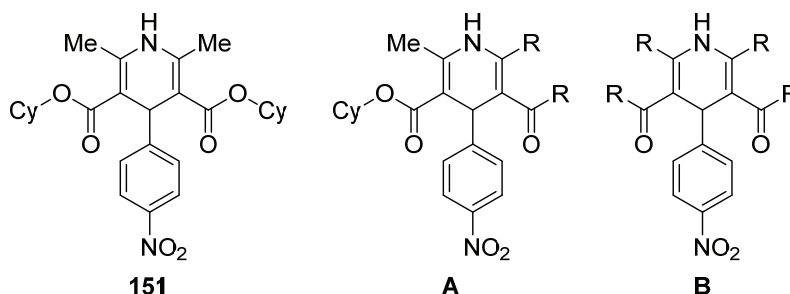
Eine Ausnahme bilden 5-6-Ring-Diketone, da diese bereits sehr „starr“ sind und durch Enolisierung keinen „Mobilitätsverlust“ erleiden. Der Energiegewinn durch intermolekulare *H*-Brücken begünstigt daher die Enolform rigider Ringsysteme (Abbildung 117).<sup>[201],[204],[206]</sup>



**Abbildung 117:** Intermolekulare *H*-Brücken von Diketon **180** in der Enol-Form **180'**

Damit stellt in der gekreuzten DHP-Synthese die Verwendung zyklischer Diketone mit Ringgrößen von C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> einen Spezialfall dar.

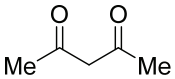
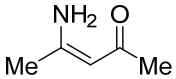
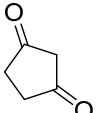
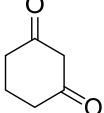
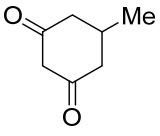
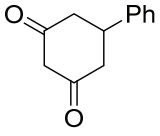
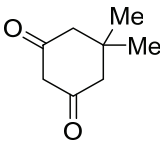
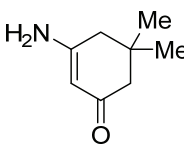
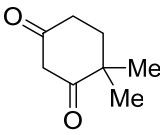
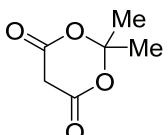
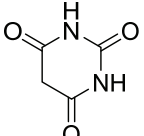
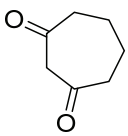
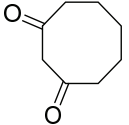
Um zu untersuchen, ob der in dieser Arbeit vorgeschlagene Mechanismus für zyklische 1,3-Diketone der Ringgröße C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> auch auf andere gekreuzte DHP-Synthesen adaptierbar ist, wurden Experimente unter Verwendung verschiedener 1,3-Diketone bei Raumtemperatur [a]) sowie bei Mikrowellenbedingungen [b]) durchgeführt (Tabelle 13). Als Reaktionsprodukte waren zu erwarten: das symmetrische DHP **151**, das gekreuzte DHP vom Typ **A** und die jeweiligen symmetrischen DHP mit doppeltem Diketonanteil der allgemeinen Struktur **B** (Abbildung 118).



**Abbildung 118:** Allgemeine Darstellung der zu erwartenden DHP

Die Strukturen der isolierten DHP sind in Abbildung 119 aufgeführt.

**Tabelle 13:** Ergebnisse der DHP-Synthesen mit verschiedenen  $\beta$ -Diketonen

	Diketon	151 [%]	A [%]	B [%]		Diketon	151 [%]	A [%]	B [%]
			<b>176</b>	<b>177</b>				<b>176</b>	<b>177</b>
a)		-	14	3			-	-	-
b)	<b>98</b>	14	24	11		<b>178</b>	-	10	-
			<b>187</b>					<b>188</b>	
a)		-	-	-			-	38	-
b)	<b>179</b>	-	31	-		<b>180</b>	-	86	-
			<b>189</b>					<b>191</b>	
a)		-	51	-			-	29	-
b)	<b>152</b>	-	83	-		<b>190</b>	-	77	-
			<b>FLI-06</b>					<b>FLI-06</b>	
a)		-	36	-			-	-	-
b)	<b>61</b>	-	82	-		<b>138</b>	-	1	-
			<b>159</b>						
a)		-	41	-			-	-	-
b)	<b>158</b>	-	66	-		<b>192</b>	-	-	-
								<b>194</b>	<b>195</b>
a)		-	-	-			-	1	-
b)	<b>193</b>	-	-	-		<b>185</b>	-	13	7
a)		-	-	-					
b)	<b>196</b>	-	-	-					





Nach den Ausführungen von Garden *et al.*<sup>[125]</sup> wäre eine Umsetzung zu DHP **176** zu erwarten gewesen, was jedoch nicht der Fall war. Eher deuten die Ergebnisse der Umsetzung darauf hin, dass die Reaktion, wie in Pfad V beschrieben, auch für lineare Diketone über Intermediat **142** führt.

Die Umsetzung von Cyclopentan-1,3-dion (**179**) gelang bei Raumtemperatur nicht, ergab jedoch bei erhöhten Temperaturen selektiv das gekreuzte DHP **187** mit 31% Ausbeute. Die höhere Aktivierungsenergie dieser Reaktion kann auf die erhöhte Ringspannung des kondensierten Ringsystems von DHP **187** zurückgeführt werden.

Die Umsetzung mit Cyclohexan-1,3-dion (**180**) ergab sowohl bei Raumtemperatur (38%) als auch unter Mikrowellenbedingungen (86%) das gekreuzte DHP **188**. Im Experiment mit 5-Methyl-cyclohexan-1,3-dion (**152**) konnte das gekreuzte DHP **189** ebenfalls direkt gewonnen werden.

Die Umsetzung mit Diketon **190** ergab bei Raumtemperatur DHP **191** (29%). Dieses entstand ebenso unter Mikrowellenbedingungen (77%).

Vergleichbare Ausbeuten (36% und 82%) wurden bei der Umsetzung mit Dimedon (**61**) zum gekreuzten DHP **FLI-06** beobachtet.

Selbst unter Mikrowellenbedingungen erbrachte die Umsetzung von Enamin **138** das DHP **FLI-06** lediglich in einer geringen Ausbeute (1%). Derartig geringe Reaktivität wurde ebenfalls bei Enamin **178** beobachtet. Dies unterstützt die Annahme, dass Enamin **142** eine wichtige Zwischenverbindung in der DHP-Synthese ist.

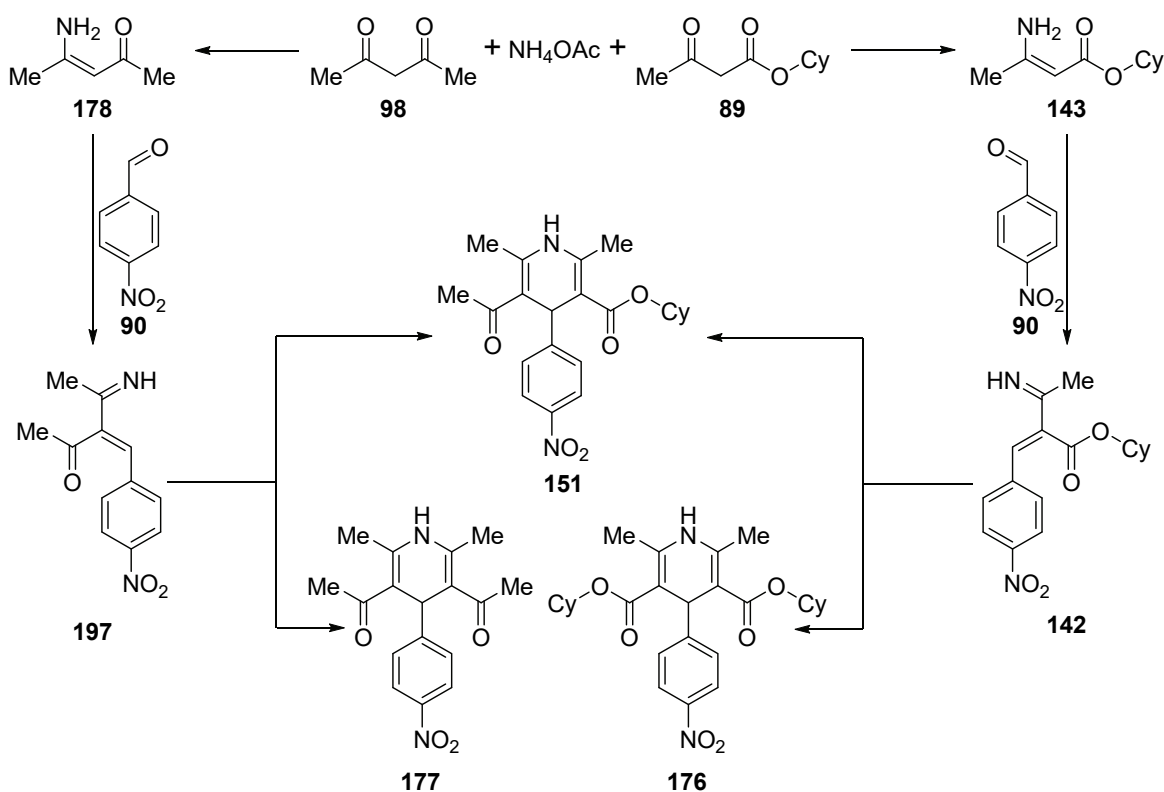
Bei der Umsetzung von Diketon **158** wurde sowohl bei Raumtemperatur (41%) als auch bei Mikrowellenbedingungen (66%) das gekreuzte DHP **159** erhalten.

Sowohl bei Verwendung von Meldrumsäure (**192**) und Barbitursäure (**193**) konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

Das Experiment mit Cycloheptyl-1,3-dion **185** ergab bei Raumtemperatur nur geringe Mengen (1%) des gekreuzten DHP **194**. Unter Mikrowellenbedingungen wurde nicht nur eine höhere Ausbeute von 13% des DHP **194** erzielt, sondern auch das symmetrische DHP **195** mit 7% Ausbeute isoliert.

Cyclooctan-1,3-dion (**196**) konnte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht zum DHP umgesetzt werden.

Das Auftreten der DHP **151** und **176** kann, basierend auf den Ergebnissen zur gekreuzten DHP-Synthese mit Dimedon (**61**), nur über das Iminobutanoat **142** als postulierte Schlüsselkomponente logisch erklärt werden. Die Reaktivität von Pentan-2,4-dion (**98**) ist vergleichbar der des  $\beta$ -Ketoesters **89**. Also kann auch davon ausgegangen werden, dass das analoge Imin **197** ebenfalls auftritt und damit die Darstellung von DHP **177** ermöglicht (Abbildung 121).



**Abbildung 121:** Ergebnisse der gekreuzten DHP-Synthese unter Verwendung von Pentan-2,4-dion (**98**)

Der bei  $\text{C}_6$ -zyklischen 1,3-Diketonen ermittelte Reaktionsmechanismus nach Pfad V würde möglicherweise auch für lineare Diketone und zyklische  $\text{C}_7$ -Diketone verlaufen. Beobachtungen deuten darauf hin: Wenn sich die Reaktivitäten der linearen  $\beta$ -Diketone denen der  $\beta$ -Ketoester annähern, werden auch die symmetrischen DHP gebildet.

In den mechanistischen Studien wurde gezeigt, dass ein allgemeiner Reaktionsverlauf, beginnend bei einem Enamin **143** bzw. **178**, bevorzugt über den entsprechenden Michaelakzeptor **142** bzw. **197** verläuft. Aus den Mehrkomponentenreaktionen und NMR-Beobachtungen konnte indirekt auf die Michaelakzeptoren geschlossen, diese allerdings nicht isoliert werden. Nachfolgende 1,4-Addition der Carbonyl-Komponente ergibt das DHP. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass eine Eliminierung zum DHP zunächst entlang der *N*-C-8a-Bindung erfolgt. Nachfolgende Isomerisierung des 1,4-DHP führt zur Struktur der

isolierten DHP. Daher ist die Verwendung primärer Amine bei Raumtemperatur nicht möglich und auch eine Mikrowellensynthese (120 °C, 10 min) nicht generell zielführend.

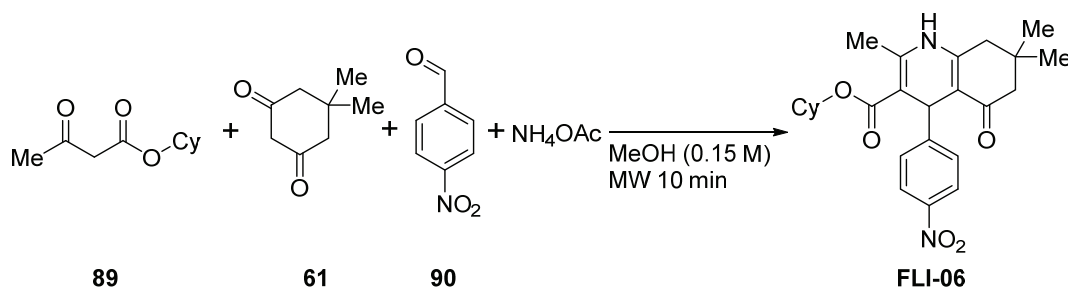
Lediglich bei Verwendung linearer und zyklischer Diketone mit einer Ringgröße  $> C_6$  entstehen unter Mikrowellenbedingungen auch symmetrische DHP, nicht jedoch bei Raumtemperatur. Dieser Sachverhalt lässt sich weder auf die Reaktionstemperatur noch auf das verwendete Lösungsmittel zurückführen. Er ist in der Annäherung der Reaktivitäten linearer  $\beta$ -Diketone an die der  $\beta$ -Ketoester begründet. Bei allen untersuchten Synthesen mit variierenden  $\beta$ -Diketonen wurde das gekreuzte DHP bevorzugt gebildet. Somit ist der unter Pfad V aufgeführte Reaktionsmechanismus als der plausibelste anzusehen.

Die mikrowellengestützte Synthese zeigte sich bei den bisherigen Untersuchungen als effiziente Variante, um hohe Ausbeuten (60-80%) in kurzer Zeit (12 min) zu ermöglichen. Daher ist es wichtig, den Einfluss der Temperatur auf den Reaktionsverlauf zu untersuchen.

## 2.2. Experimente zur Verbesserung der Ausbeute der 4KR

### 2.2.1. Einfluss der Reaktionstemperatur

Zur Untersuchung des Einflusses der Reaktionstemperatur wurde die DHP-Synthese von **FLI-06** (Abbildung 122) in der Mikrowelle bei verschiedenen Temperaturen jeweils 10 min durchgeführt und die Ausbeuten bestimmt (Tabelle 14).



**Abbildung 122:** Überprüfung des Temperatureinflusses auf die Ausbeute der 4KR

Bei der mikrowellengestützten Synthese wurden Überdruckreaktionsgefäße benutzt, die Temperaturen oberhalb der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels erlauben und damit einen hohen Umsatz ermöglichen.

**Tabelle 14:** Versuche zur Temperaturabhängigkeit der gekreuzten DHP-Synthese

T[°C]	p <sub>rel</sub> [bar]	Ausbeute [%]
25 (16 h)	0	36
80	0	45
100	2	58
120	5	82
140	9	83

Wie zu erwarten, verliefen die DHP-Synthesen bei höheren Temperaturen in kürzerer Zeit und mit besseren Ausbeuten als bei 25 °C. Das beste Ergebnis mit 82% wurde bei 120 °C erreicht. Eine weitere Temperaturerhöhung brachte keine nennenswerte Verbesserung.

Die Umsetzung ergab trotz erhöhter Temperatur und damit deutlich verkürzter Reaktionszeit stets **FLI-06** als selektives Reaktionsprodukt. Ein veränderter Reaktionsverlauf aufgrund der Temperaturerhöhung erweist sich damit als unwahrscheinlich. Die mikrowellengestützte DHP-Synthese ist nicht nur sehr effizient, sondern bestätigt, dass die Synthese strikt nach dem bevorzugten Mechanismus (Pfad V) verläuft.

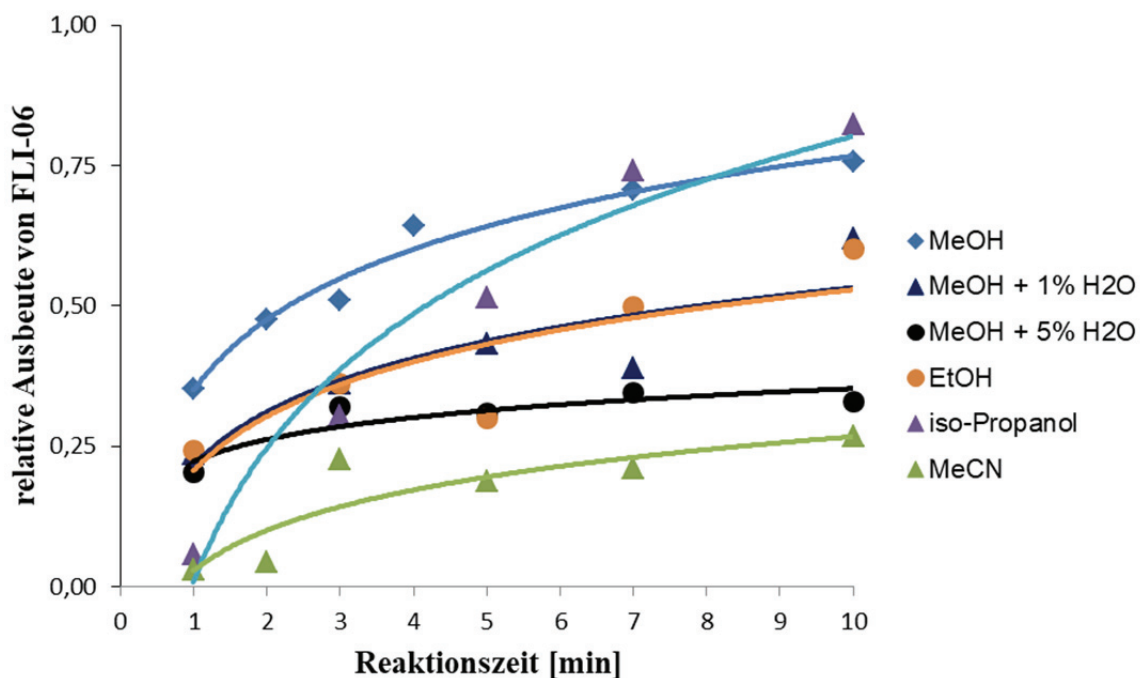
### 2.2.2. Einfluss des Lösungsmittels

Die Durchführung der 4KR in Acetonitril analog Evans und Gestwicki<sup>[85]</sup> erbrachte kein DHP. Erst die Substitution des Lösungsmittels durch Methanol zeigte Ausbeuten bis 36% bei Raumtemperatur und 83% unter Mikrowellenbedingungen. Daher liegt nahe, dass Solvens und Löslichkeit der Ausgangsverbindungen einen wesentlichen Einfluss auf die Umsetzung haben.

Zum Einfluss der Lösungsmittel auf die DHP-Synthese wurden drei Gesichtspunkte untersucht:

- Wasseranteil des Lösungsmittels:  
Die Anwesenheit von Wasser beeinflusst die Lage des Gleichgewichts der Intermediate in der DHP-Synthese. Bei der Umsetzung von 3-Aminocrotonat **143** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zeigte sich bereits, dass das Reaktionsprodukt von der Zugabe eines Trockenmittels abhängt.
- Polarität des Mediums:  
Bislang wurde Methanol als Lösungsmittel verwendet. Die Verlängerung des Alkylteils des Alkohols vermindert dessen Polarität. Durch die unterschiedlichen Solvationseigenschaften könnten andere Intermediate stabilisiert werden, die dann zu abweichenden Reaktionsprodukten führen.
- Verwendung aprotischer Lösungsmittel:  
Analog zum Einfluss der Polarität auf die Reaktion sollte auch die Verwendung aprotischer Lösungsmittel die Solvationseigenschaften verändern. Konsequenz wäre eine mögliche Abweichung der Reaktionsprodukte.

Die Synthesen des DHP **FLI-06** wurden in der Mikrowelle bei 120 °C durchgeführt und für das jeweilige Lösungsmittel die Ausbeute in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bestimmt (Abbildung 123).



**Abbildung 123:** Abhängigkeit der DHP-Synthese vom Lösungsmittel

Zunächst sollte, ausgehend von wasserfreiem Methanol, der Wasseranteil im Lösungsmittel stufenweise erhöht werden. Ein Großteil der Reaktionsschritte der gekreuzten DHP-Synthese sind Gleichgewichtsreaktionen unter Wasserkondensation. Deshalb sollte untersucht werden, ob die Verwendung wasserfreier Lösungsmittel das Gleichgewicht in Richtung des DHP begünstigt. Ebenso war zu ermitteln, ob ein erhöhter Wasseranteil zu unerwünschten Reaktionsprodukten führt.

Die Ausbeute der DHP-Synthese nimmt mit zunehmendem Wassergehalt des Lösungsmittels deutlich ab. Nach 1 min ist die Ausbeute der Umsetzungen mit erhöhtem Wasseranteil vergleichbar zur wasserfreien Reaktion. Bereits nach 3 min beginnen die Ausbeuten deutlich zu divergieren. Am Ende der betrachteten Reaktionszeit fallen die Ausbeuten von DHP **FLI-06** bei der Umsetzung mit 1% Wasseranteil um 16% und mit 5% Wasseranteil sogar um 43% schlechter aus. Damit zeigt sich, dass der Reaktionsfortschritt deutlich vom Wassergehalt des Lösungsmittels abhängt. Grund dafür ist eine Verschiebung der wasserabhängigen Gleichgewichtsreaktionen zugunsten der Ausgangsverbindungen. Für einen optimalen Umsatz wurden daher wasserfreie Lösungsmittel verwendet.

Die Erniedrigung der Polarität der Alkohole in der Reihe Methanol < Ethanol < *iso*-Propanol führte schon nach 1 min zu deutlichen Unterschieden. Das in Methanol durchgeführte Experiment lieferte bereits 35% Umsatz zu DHP **FLI-06**, die ethanolische Lösung noch 24% und in *iso*-Propanol lediglich 3%. Gegen Ende der Beobachtungszeit (10 min) näherten die

Ausbeuten der Reaktionen allerdings wieder einander an. Der zunehmend unpolare Charakter des Lösungsmittels beeinflusste die Reaktion zu Beginn besonders stark. Der verzögerte Konzentrationsanstieg von DHP **FLI-06** ist auf die verminderte Löslichkeit der Edukte zurückzuführen, die bereits bei Raumtemperatur in *iso*-Propanol deutlich erkennbar war. Es ist zu erwarten, dass die Löslichkeit der Ausgangsverbindungen bei Alkoholen mit noch höherem Alkylanteil weiter abnimmt. In der Reihe der untersuchten Alkohole für die DHP-Synthese ist Methanol offenbar am besten geeignet, da es eine gute Solvation von überwiegend polaren Edukten sowie unpolaren Produkten gewährleistet.

Die Umsetzung der 4KR in Acetonitril, einem polar aprotischen Lösungsmittel, zeigte generell die schlechtesten Ausbeuten. Nach den Beobachtungen der Umsetzung in *iso*-Propanol war eine deutlich verminderte Löslichkeit der Edukte bei Raumtemperatur zu erwarten. Diese verbesserte sich auch bei erhöhter Temperatur kaum. Für die merklich langsamere Umsatzgeschwindigkeit ist eine generell schlechtere Löslichkeit der in der Reaktion auftretenden Verbindungen verantwortlich.

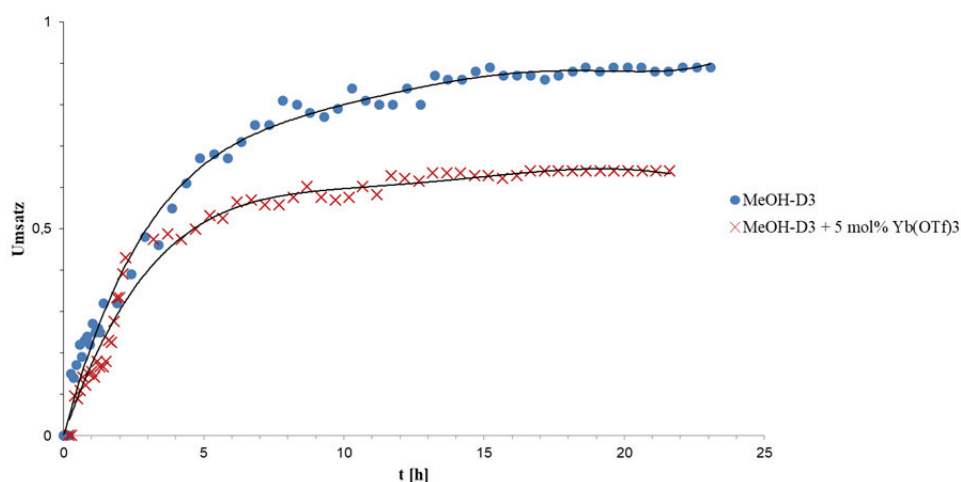
Offenbar ist der Einfluss des Lösungsmittels vorrangig auf die Solvationsfähigkeit der Ausgangsverbindungen und Intermediate zurückzuführen. In der getroffenen Auswahl zeigt Methanol die besten löslichkeitsvermittelnden Eigenschaften. Um einen möglichst hohen Umsatz zu erzielen, sollte auf wasserfreies Methanol zurückgegriffen werden. Damit werden Gleichgewichtsreaktionen begünstigt, die unter Wasserkondensation verlaufen.

Veränderungen von Lösungsmittel und Reaktionstemperatur bewirkten zwar Unterschiede in der Umsatzgeschwindigkeit bzw. der Ausbeute des DHP **FLI-06**, zeigten allerdings keine Veränderung bezüglich Anzahl oder Art der Produkte. Folglich muss der Einfluss des Lösungsmittels auf den Reaktionsmechanismus als eher gering eingeschätzt werden.

### 2.2.3. Einfluss des Lewis-sauren Katalysators Ytterbiumtriflat

Im Rahmen der Optimierung der gekreuzten DHP-Synthese, zeigte sich bereits die mikrowellengestützte Reaktionsführung als sehr effizient. Weiterhin sollte der Einfluss von Lewis-Säuren untersucht werden, die die Reaktion gerade im Hinblick auf Eliminierungsreaktionen unter Wasserabspaltung unterstützen könnten. Ytterbiumtriflat wurde in der Literatur als besonders effizient beschrieben, da die Ausbeuten mehr als verdoppelt wurden und dies bei einer Reduktion der Reaktionszeit auf 1/5 der konventionellen Synthese.<sup>[121],[207]</sup>

Um die Wirkung von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  herauszufinden, wurde der Reaktionsverlauf der katalysierten DHP-Synthese mit der unkatalysierten Reaktion mittels NMR verglichen (Abbildung 124). Im NMR zeigte der Katalysator keine Beeinflussung der chemischen Verschiebungen. Daher wurde  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  für die weitere Betrachtung als spektroskopisch inert angenommen.

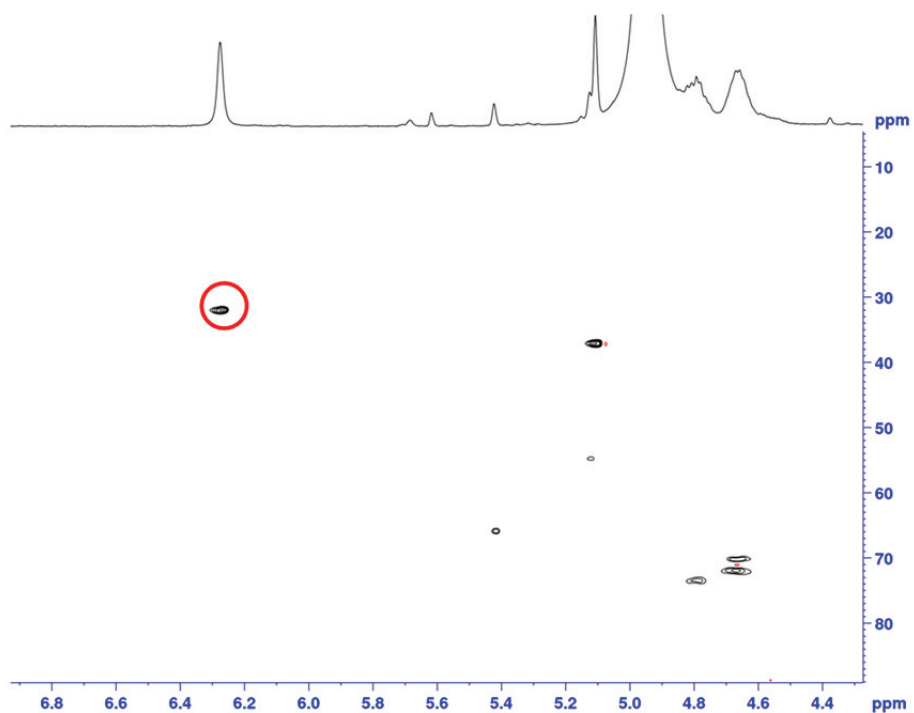


**Abbildung 124:** Umsatzverlauf der DHP-Synthese ohne (●) und mit (×)  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$

Der zeitliche Verlauf der **FLI-06**-Konzentration sollte den Zeitpunkt der Einflussnahme und die Verbesserung der Ausbeute durch den Katalysator deutlich machen. Überraschenderweise wurde bei Verwendung von  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  keine Beschleunigung der Reaktion beobachtet. Der Umsatz stagnierte nach ca. 15 h in beiden Experimenten. Die  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Reaktion zeigte eine ca. 20% geringere Umsetzung als die nicht katalysierte.

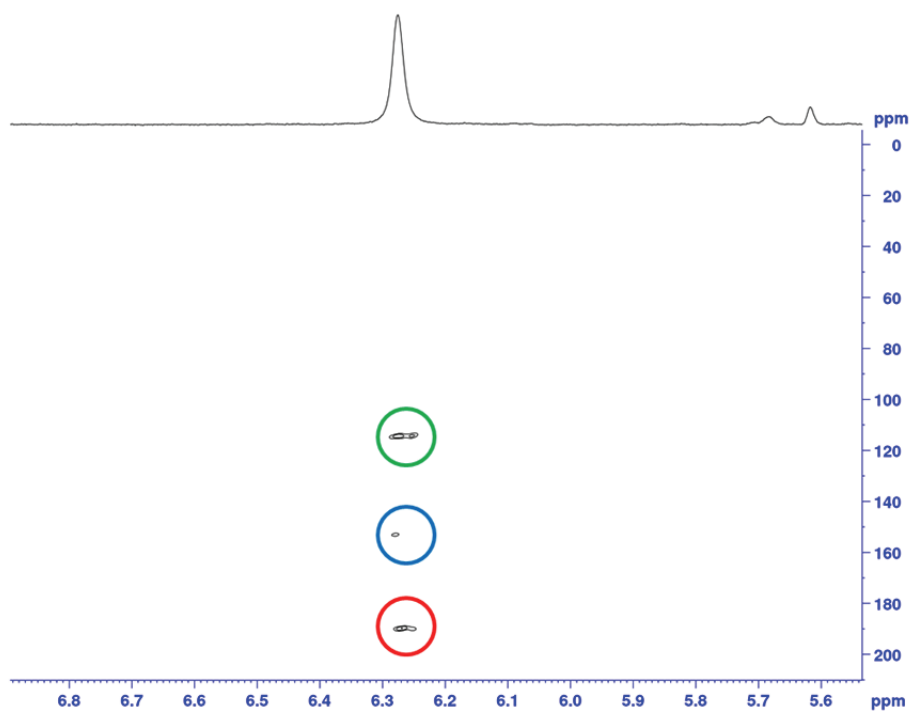
Der flachere Verlauf der katalysierten Umsetzung korrelierte mit dem Auftreten zusätzlicher Signale im  $^1\text{H}$ -Spektrum (rot) (Abbildung 125). Dies weist auf die Stabilisierung einer nicht isolierbaren Zwischenverbindung hin, die nur unter Brønsted- bzw. Lewis-sauren Bedingungen im NMR zu beobachten ist.





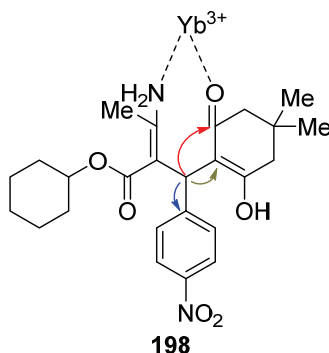
**Abbildung 125:** Zuordnung der chemischen Verschiebung mittels HSQC

Ein charakteristisches benzylisches Proton (6.28 ppm / 32.0 ppm) zeigte Kreuzsignale mit einem hochfeldverschobenen Alken-C (grün 114 ppm), einem aromatischen C-Atom (blau, 153 ppm) und einer Keto-Gruppe (rot, 190 ppm) (Abbildung 126).



**Abbildung 126:** Identifizierung der chemischen Umgebung des charakteristischen Protons mittels HMBC

Eine Berechnung der chemischen Verschiebungen<sup>[199]</sup> ergab, dass eine Struktur **198** unmittelbar vor dem Ringschluss zu DHP **FLI-06** die besten Korrelationen zeigt (Abbildung 127).



**Abbildung 127:** Postulierte Verbindung **198**

Die Zuordnung der chemischen Verschiebungen erfolgte über Analogien der Struktur zu bereits bekannten Verbindungen. Die Kreuzsignale des Alken-C bei 114 ppm und des Ketons bei 190 ppm konnten vergleichbaren Verschiebungen bei Xanthen **133** (115 ppm und 190 ppm) zugeordnet werden. Das aromatische Proton der Verbindung **198** bei 153 ppm weist eine ähnliche chemische Verschiebung wie die des analogen Kohlenstoffs in DHP **FLI-06** (154 ppm) auf.

Da diese Struktur nur in Anwesenheit von Brønsted- oder Lewis-Säuren auftritt, muss von einem stabilisierenden Effekt auf das Enamin **198** ausgegangen werden. Dabei kann es sich um einen Chelatkomplex mit Yb(OTf)<sub>3</sub> handeln. Wird auf den Katalysator verzichtet, so tritt die charakteristische Verschiebung des Enamins **198** nicht oder nur in sehr geringem Maße auf.

Durch eine Stabilisierung des Intermediats **198** würde der Ringschluss zum DHP verzögert, womit die beobachtete langsamere Zunahme der Konzentration von **FLI-06** zu erklären wäre.

Die mikrowellengestützte DHP-Synthese erwies sich bisher als sehr effizient. Ob die Kombination mit der Lewis-Säure-Katalyse eine deutliche Verbesserung bringt, sollte untersucht werden. Dazu wurde bei festen Reaktionsbedingungen (80 °C; 10 min) die Menge der Lewis-Säure variiert und die Ausbeuten des DHP **FLI-06** bestimmt (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Mikrowellensynthese von **FLI-06** unter Verwendung von Yb(OTf)<sub>3</sub>

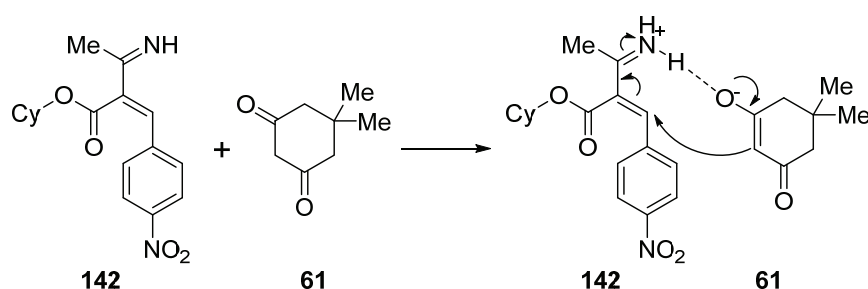
Yb(OTf) <sub>3</sub> [mol%]	Ausbeute [%]
0	45
0.1	46
3	53
10	44

Es konnte keine nennenswerte Verbesserung der Ausbeute ermittelt werden.

Die in der Literatur<sup>[121],[207]</sup> beschriebene Optimierung von Reaktionszeit und Ausbeute der gekreuzten DHP-Synthese durch Yb(OTf)<sub>3</sub> konnte weder bei Raumtemperatur noch in Kombination mit der Mikrowellensynthese bestätigt werden.

#### 2.2.4. pH-Abhängigkeit der 4KR

Die selektive Darstellung des gekreuzten DHP **FLI-06** wurde im Reaktionsverlauf nach Pfad V durch den Zwischenschritt über Imin **142** und Dimedon (**61**) begründet (Abbildung 128).



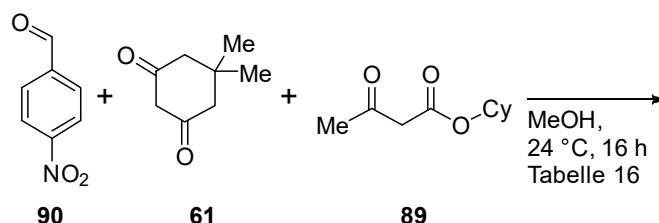
**Abbildung 128:** Postulierter Reaktionsschritt der gekreuzten DHP-Synthese

Die Aktivierung des Michaelakzeptors **142** wurde durch Protonierung durch Dimedon (**61**) vorgeschlagen. Um zu prüfen, ob dieser vorgeschlagene Reaktionsschritt hinreichend plausibel und eine Steigerung der Ausbeute möglich ist, wurde die Abhängigkeit der 4KR vom pH-Wert untersucht.

Garden *et al.*<sup>[125]</sup> berichteten bereits von einer pH-Wert-Abhängigkeit der gekreuzten DHP-Synthese. Die Autoren zeigten, dass die Zugabe von Essigsäure die Umsetzung zum DHP deutlich beschleunigte.

Die Reaktionslösung war zu Beginn der 4KR neutral (pH 7). Am Ende der Synthese wurde ein pH-Wert von 5 gemessen. Dies ist durch den Verbrauch von Ammoniak während der Reaktion des Ammoniumacetats erklärbar. Somit steigt die Essigsäurekonzentration in der Reaktionslösung und führt zu einem niedrigeren pH-Wert.

Um den Einfluss der pH-Wert-Änderung zu prüfen, wurde die Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (Abbildung 129) mit variierenden Zugaben von Ammoniak und Essigsäure untersucht (Tabelle 16). Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Massenspektroskopie.



**Abbildung 129:** 3KR bei variierenden Mengen von Ammoniak und Essigsäure gemäß Tabelle 16

**Tabelle 16:** Untersuchungen zur pH-Wert-Abhängigkeit der DHP-Synthese

Reaktion	AcOH [Äquiv.]	NH <sub>3</sub> [Äquiv.]	Produkt
a)	3	-	<b>133</b>
b)	3	1	<b>FLI-06</b> + <b>133</b>
c)	3	3	<b>FLI-06</b>
d)	1	3	<b>FLI-06</b> (langsam)
e)	-	3	<b>143</b>

Die 3KR ergab bei essigsäuren Reaktionsbedingungen [a)] Xanthen **133** und nicht das erwartete Dihydropyran **139**.

Auch die Umsetzung b) zeigte Xanthen **133** als Hauptverbindung, vorausgesetzt, der pH-Wert wurde durch überschüssige Essigsäure erniedrigt. DHP **FLI-06** wurde nur in geringen Mengen (2%) nachgewiesen.

Ein Überschuss Ammoniumacetat [c)] bewirkte dagegen keine Veränderungen der Ausbeute der Reaktionsprodukte oder der Reaktionszeit im Vergleich zur üblichen 4KR.

Wurde hingegen der pH-Wert durch Zugabe methanolischer Ammoniaklösung erhöht, verlief die DHP-Synthese zwar selektiv zu **FLI-06**, allerdings deutlich langsamer als bei Verwendung von Ammoniumacetat.

Bei der Umsetzung mit Ammoniak ohne Essigsäure konnte lediglich 3-Aminocrotonat **143** festgestellt werden.

Folglich sind nahezu neutrale Reaktionsbedingungen [pH NH<sub>4</sub>OAc = 7.0<sup>[208]</sup> (H<sub>2</sub>O)] optimal für die DHP-Synthese [pKs Dimedon (**61**) = 5.2<sup>[196]</sup> (H<sub>2</sub>O)]. Stark basische oder saure

Bedingungen zeigen deutliche Abweichungen in den Reaktionsprodukten bzw. der Umsatzgeschwindigkeit.

Somit wurde die pH-Abhängigkeit der gekreuzten DHP-Synthese belegt und der postulierte Zwischenschritt über Intermediat **142** und dessen Protonierung zu **142<sup>+</sup>** weiter erhärtet.

#### 2.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchungen zur Optimierung der Ausbeute der 4KR erbrachten im Wesentlichen vier Gesichtspunkte:

- Unter Mikrowellenbedingungen (120 °C, 10 min) kann die Ausbeute des gekreuzten DHP mehr als verdoppelt werden bei einer Zeitersparnis von 99% gegenüber der konventionellen Synthese bei Raumtemperatur über 16 h. Die Experimente bei erhöhter Temperatur führten stets zum gewünschten gekreuzten DHP. Bei einigen Umsetzungen konnten zusätzlich auch die symmetrischen DHP isoliert werden.

Diese Synthesevariante wird jedoch durch die Thermolabilität oder Nebenreaktionen der Ausgangsverbindungen limitiert, so dass die mikrowellengestützte Synthese nicht generell anwendbar ist.

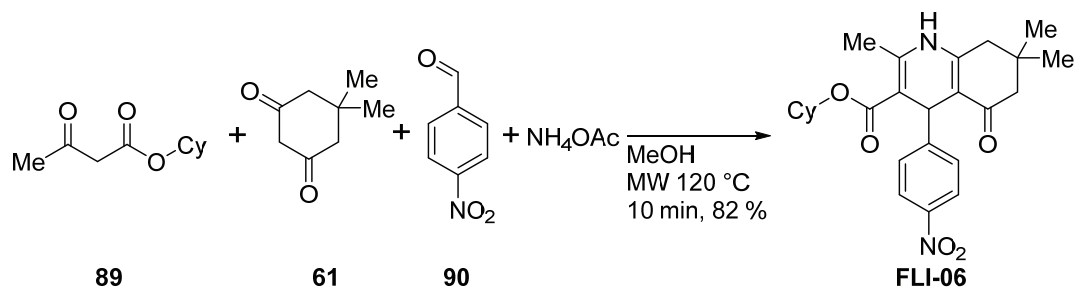
- Die Bedeutung des Lösungsmittels liegt vorrangig in der Solvation der Ausgangsverbindungen. Eine deutliche Abnahme der Ausbeute ergab sich nur dann, wenn die Ausgangsverbindungen nicht gelöst werden konnten.

Besonders wichtig ist es, wasserfreie Lösungsmittel zu verwenden, um die vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen der DHP-Synthese nicht zugunsten der Ausgangsverbindungen zu verschieben.

- Trotz unabhängiger Berichte über die katalytische Wirkung der Lewis-Säure Yb(OTf)<sub>3</sub>, konnte weder eine Reduktion der Reaktionszeit noch eine Steigerung der Ausbeute nachvollzogen werden. Die NMR-Reaktionsverfolgung zeigte sogar einen geringeren Umsatz zu DHP **FLI-06**.
- Die höchsten Ausbeuten der 4KR wurden bei einem äquimolaren Einsatz von Ammoniak und Essigsäure erzielt. Bei zu niedrigem pH-Wert wird vermehrt Xanthen **133** gebildet. Ein zu hoher Anteil von Ammoniak verlangsamt die Umsetzung zum

DHP. Um hohe Ausbeuten zu erreichen, wird  $\text{NH}_4\text{OAc}$  in äquimolarem Maßstab oder im Überschuss eingesetzt, um dessen pH-Wert-puffernde Wirkung<sup>[208]</sup> zu nutzen.

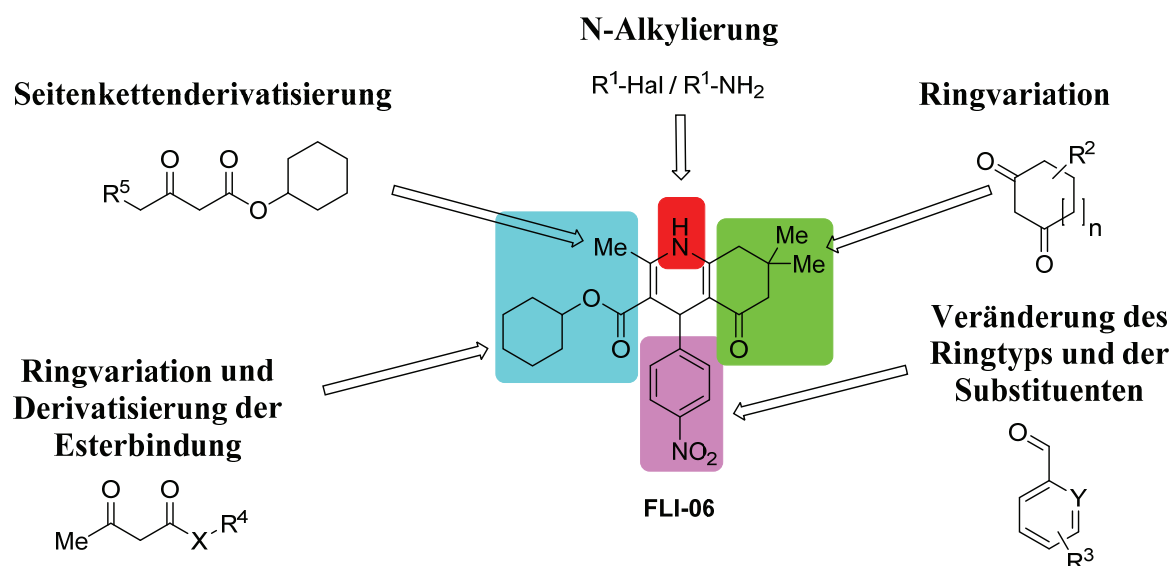
So wurde eine zeiteffiziente und selektive Synthese entwickelt, die das gekreuzte DHP in guten Ausbeuten (>80%) lieferte. Die besten Ergebnisse für die Darstellung der DHP **FLI-06** wurden in der Mikrowelle bei 120 °C, 10 min in Methanol mit 1 Äquiv.  $\text{NH}_4\text{OAc}$  erreicht (Abbildung 130).



**Abbildung 130:** Die besten Ausbeuten für DHP **FLI-06** wurden für die gezeigten Reaktionsbedingungen ermittelt.

## 2.3. Struktur-Wirkungsbeziehungen

Um zu ergründen, welche intermolekularen Wechselwirkungen zwischen einer Targetbindetasche und DHP **FLI-06** wesentlich für die biologische Aktivität sind, müssen funktionelle Gruppen schrittweise substituiert, entfernt oder modifiziert werden. Diese Derivate sind wiederum auf ihre biologische Aktivität zu testen und mit der Wirksamkeit des Hits **FLI-06** zu vergleichen. Ziel ist herauszufinden, welche strukturellen Merkmale für Aktivität und Selektivität verantwortlich sind. Ferner soll eine Position an der Molekülstruktur eruiert werden, die eine Kupplung mit anderen Molekülen oder mit einer Oberfläche zulässt, ohne die Wirksamkeit des DHP zu beeinträchtigen. Um diese Strukturvarianten zu finden, kann entweder DHP **FLI-06** weiter umgesetzt werden, oder es müssen veränderte Ausgangsverbindungen in der 4KR verwendet werden (Abbildung 136).



**Abbildung 131:** Geplante Variationen des DHP **FLI-06** und Möglichkeiten ihrer Realisierung

Bisher wurden die Grundlagen für eine effiziente gekreuzte DHP-Synthese erforscht, mit der die gewünschten Verbindungen dargestellt werden können. Im Folgenden wird erläutert, wie die jeweiligen Strukturderivate synthetisiert wurden und welche Auswirkungen diese auf die biologische Aktivität haben.

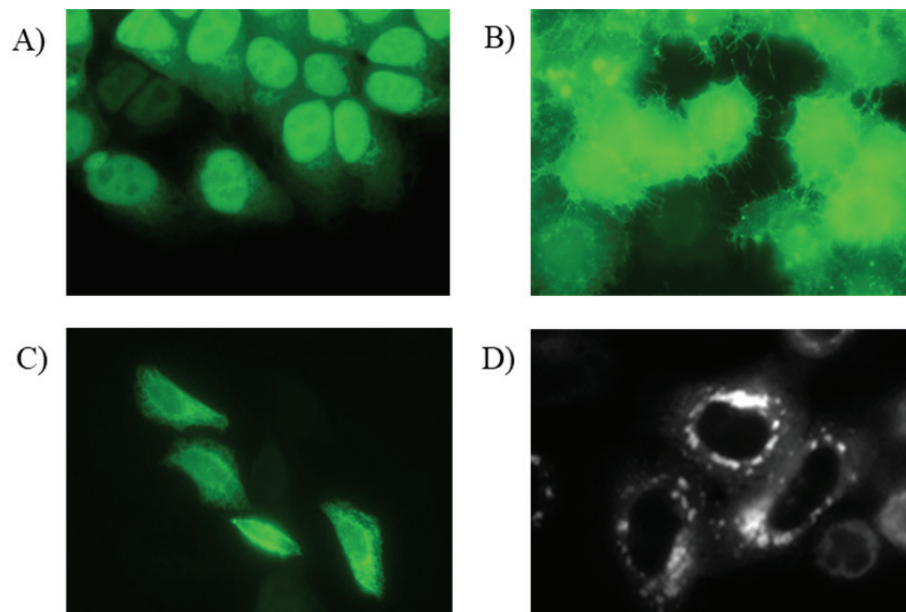
### 2.3.1. Biologische Testierung

Die Auswirkungen der Strukturvariationen der DHP auf die biologische Aktivität wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Christoph Kaether am Leibniz-Institut für Alternsforschung in Jena durchgeführt. Drei unterschiedliche Testierungen wurden angewandt.

### 1.) Mikroskopieassay mit eGFP-markierten Notch-Rezeptoren:

Bei diesem Verfahren wird durch ein fusioniertes Genom des ursprünglichen Notch-Gens mit der Sequenz des eGFP (*enhanced green fluorescent protein*) das Notch-Protein mit gekoppeltem Fluoreszenzmarker exprimiert. Durch Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge 488 nm wird das eGFP selektiv zur Fluoreszenz ( $\lambda_{em} = 508 \text{ nm}$ ) angeregt. Somit kann eine optische Verfolgung des Notch-Proteins in der Zelle durch Mikroskopie erfolgen.<sup>[209],[210]</sup>

Durch die fluoreszenzmikroskopische Lokalisierung des durch eGFP<sup>[211]</sup> markierten Notch-Proteins kann unterschieden werden, ob die Notch-Signalweg-Inhibierung phänotypisch der von DHP **FLI-06** gleicht, ob eine  $\gamma$ -Sekretase-Hemmung vorliegt oder andere Phänotypen auftreten. Beispiele zeigt Abbildung 132.



**Abbildung 132:** Differenzierung der biologischen Aktivität mittels Fluoreszenzmikroskopie<sup>[76]</sup>

A) DMSO (Kontrolle); B)  $\gamma$ -Sekretase-Inhibition [DAPT (**3**) 2  $\mu\text{M}$ ];

C) **FLI-06**-Notch-Inhibition [**FLI-06** 10  $\mu\text{M}$ ]; D) Golgi-Inhibition [Brefeldin A (**199**) 10  $\mu\text{g/mL}$ ]

Bei Zellen [Bild A)], die nur mit Dimethylsulfoxid (DMSO) inkubiert wurden, konnte eine gleichmäßige Verteilung des eGFP-Notch-Proteins über die Zelle beobachtet werden. Diese Testierung diente als Kontrolle für aktive Zellen.

Die  $\gamma$ -Sekretase-Inhibierung [Bild B)] bewirkt eine Anreicherung des Notch-Proteins an der Zelloberfläche, da die Spaltung des Transmembranproteins nicht erfolgen kann. Dieser Phänotyp konnte zum Vergleich durch den  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor DAPT (**3**) hervorgerufen werden (Abbildung 133).



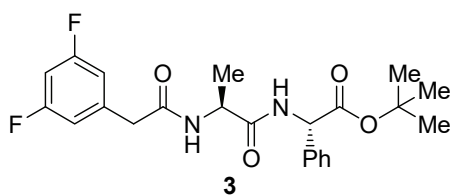


Abbildung 133:  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor DAPT (**3**)

Die phänotypische Notch-Inhibierung des DHP **FLI-06** [10  $\mu$ M; Bild C)] ist die Kontrolle für die selektive Modulierung nach dem neuartigen Wirkmechanismus.

Der Phänotyp der Golgi-Inhibition [Bild D)] wurde durch Inkubation der Zellkultur mit Brefeldin A<sup>[212]</sup> (**199**) (10  $\mu$ g/mL) bestimmt (Abbildung 134).

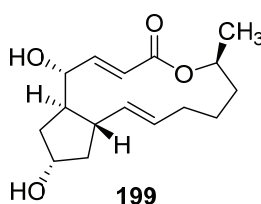


Abbildung 134:  $\gamma$ -Sekretase-Inhibitor Brefeldin A (**199**)

Bei der Notch-Inhibition durch DHP **FLI-06** wird eine Lokalisierung des Notch-Proteins im ER beobachtet. Die DHP-Konzentration, bei der eine **FLI-06**-phänotypische Veränderung auftritt, ist ein Maß für die biologische Aktivität der untersuchten Komponente. Somit können nicht nur die Wirksamkeit der Verbindung überprüft werden, sondern auch mechanistische Schlüsse gezogen werden.

Zeigte sich anhand dieses Assays, dass ein DHP keine selektive Notch-Inhibierung nach **FLI-06** bewirkt oder die wirksame Konzentration des DHP über 100  $\mu$ M liegt, wurde die Verbindung nicht weiterverfolgt und als „unspezifisch“ charakterisiert.

## 2.) Zytotoxizitätstest mit Alamar Blue<sup>[213]</sup>:

Alamar Blue ist ein pH- und Redox-Indikator auf Phenoxazin-Basis, der in der durch Sauerstoff oxidierten Resazurin-Form **200** eine blaue Färbung annimmt und in der reduzierten Resorufin-Form **201** farblos ist (Abbildung 135).

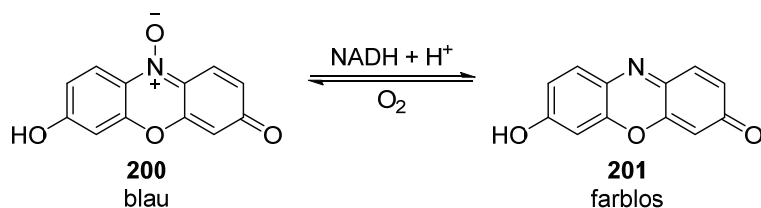
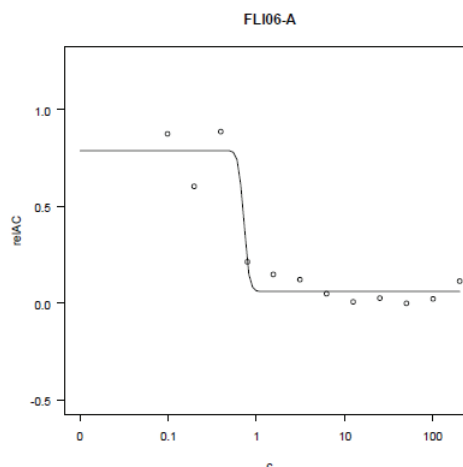


Abbildung 135: Alamar Blue nimmt je nach Oxidationszustand eine andere Färbung an.

Solange die Zelle lebt und ihre biologischen Funktionen uneingeschränkt erfüllen kann, wird kontinuierlich NADH produziert. NADH reduziert die Resazurin-Form **200**, weshalb die Lösung farblos erscheint. Produziert die Zelle kein NADH mehr, was ein Zeichen für den Zelltod ist, kann Resazurin nicht mehr reduziert werden, und die Lösung nimmt eine blaue Färbung an. Somit ist der Alamar Blue-Assay ein Maß für die Zellviabilität und ermöglicht die Ermittlung der Zytotoxizität der untersuchten Substanzen. Ein Maß für das Potenzial der getesteten DHP, die Notch-Inhibierung zu bewirken, ist die Konzentration des DHP, bei der die halbmaximale Effektivität beobachtet werden kann ( $EC_{50}$ ). Je geringer die Konzentration, desto höher ist die inhibitorische Wirksamkeit des entsprechenden DHP auf den Notch-Signalweg.

### 3.) Phosphatase-Assay<sup>[214],[215]</sup>:

SEAP (*secreted embryonic alkaline phosphatase*) ist die gekürzte Form der humanen placentaren alkalischen Phosphatase (hPLAP) und wird für viele zellulären Assays verwendet.<sup>[214]</sup> Zum Nachweis von ER-Stress wird das Enzym künstlich mit einem Sekretionssignal versehen, sodass es nach Überexpression in der Zelle vom ER über den Golgi-Apparat zur Zellmembran transportiert und ins umgebende Medium abgegeben wird. Prozesse, die den Transport stören, bewirken eine Verringerung der SEAP-Konzentration im umgebenden Medium und somit eine messbare Abnahme der Phosphataseaktivität.<sup>[76]</sup> Deren Bestimmung kann anhand eines Substrats erfolgen, das durch enzymatische Spaltung einen Fluoreszenzfarbstoff freisetzt. Die Intensität der Fluoreszenz kann dann quantitativ ausgewertet werden. Die Darstellung der Fluoreszenz in Abhängigkeit von der DHP-Konzentration ermöglicht die Bestimmung der  $EC_{50}$  (Abbildung 136).



**Abbildung 136:** Bestimmung der  $EC_{50}$  anhand des Phosphatase-Assays

### 2.3.2. Bioaktivität der Dihydropyridine aus variierenden 1,3-Diketon-Komponenten

Für die Ermittlung der SAR sollte zunächst der Diketonanteil von DHP **FLI-06** variiert werden. Dazu wurden 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat mit verschiedenen Diketonen umgesetzt (Abbildung 137).

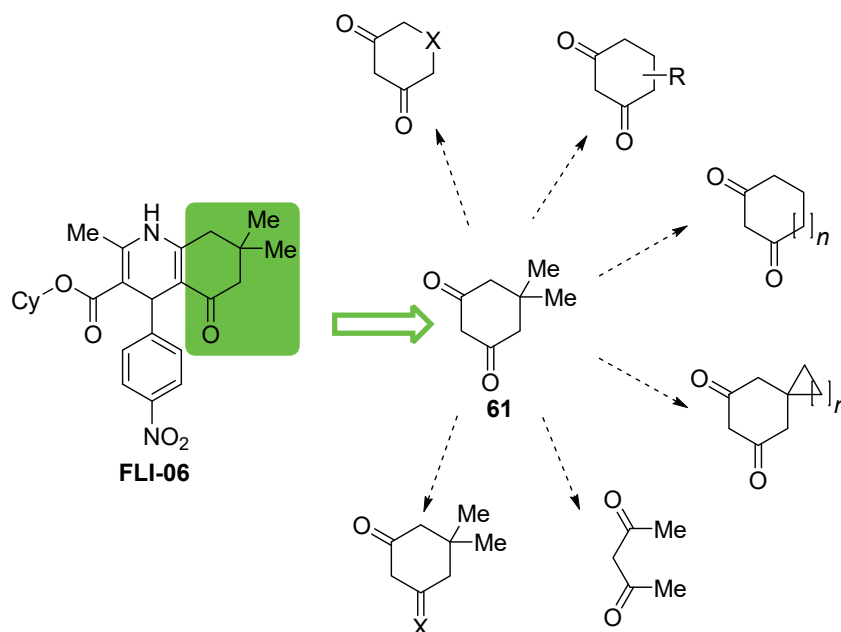


Abbildung 137: Strukturvariationen durch Substitution des Diketons **61**

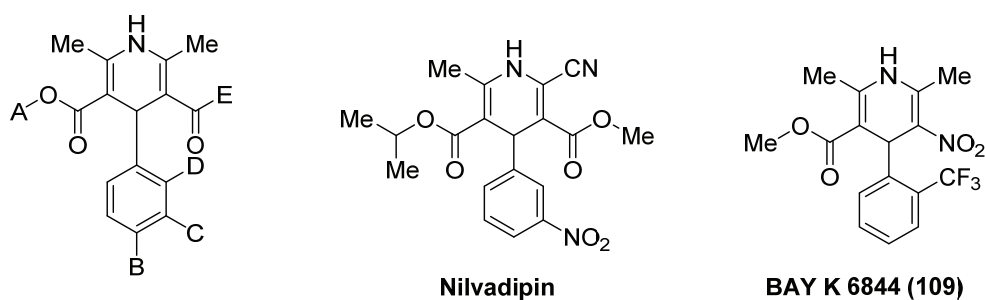
Durch Entfernen der beiden Methylgruppen bzw. durch deren Substitution mit anderen lipophilen Resten sollte untersucht werden, ob hydrophobe Wechselwirkungen essenziell für die biologische Aktivität von DHP **FLI-06** sind. Weiterhin war durch Variation der Position der Methylgruppen zu überprüfen, ob eine Regioselektivität der intermolekularen Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche vorliegt. Durch Einführen funktioneller Gruppen mit der Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, kann die Beschaffenheit der Bindetasche weiter untersucht werden. Die Derivatisierung der Carbonylfunktion als Wasserstoffbrückenakzeptor soll deren Rolle in der Aktivität von DHP **FLI-06** klären. Bei dieser Substitution sind nicht nur die intermolekularen Wechselwirkungen des Ketons zu berücksichtigen, sondern gleichermaßen die verringerte Elektronendichte im DHP-Ring durch Konjugation. Eine Variation der Ringgröße des Cyclohexan-Grundgerüsts verändert die räumliche Erfüllung der Bindetasche durch den Diketonanteil. Dadurch könnten die intermolekularen Wechselwirkungen ebenfalls verändert werden.

Zunächst wurde untersucht, inwieweit dieser zyklische Ketonanteil wesentlich für die biologische Aktivität zur Notch-Signalweg-Inhibierung ist. Dazu war es zunächst notwendig, Dimedon (**61**) durch lineare  $\beta$ -Diketone oder  $\beta$ -Ketoester zu substituieren. Dies sollte klären,

ob eine strukturelle Verwandtschaft mit bereits literaturbekannten wirksamen DHP wie dem Calciumkanalblocker **Nifedipin**<sup>[131]</sup> besteht. Dieser und weitere Calciumkanalblocker zeigen strukturelle Ähnlichkeiten zu DHP **FLI-06**. Die Untersuchung der inhibitorischen Eigenschaften dieser Verbindungen sollte zeigen, inwieweit **FLI-06** durch das anellierte Cyclohexanon selektiv ein anderes Target adressiert.

In diesem Zuge wurden das symmetrische DHP **151** sowie DHP **176** untersucht. Diese Verbindungen weisen keine Hexahydrochinolin-Struktur wie bei DHP **FLI-06** auf und sind daher besser mit der Struktur der literaturbekannten DHP zu vergleichen (Tabelle 17). DHP **151** wurde durch die Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) mit Ammoniumacetat und 2 Äquiv. 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) in 19% Ausbeute erhalten. Durch die Substitution von 1 Äquiv. des  $\beta$ -Ketoesters **89** durch Pentan-2,4-dion (**98**) entstand DHP **176** mit 14% Ausbeute.

**Tabelle 17:** Untersuchungen zur Bioaktivität von literaturbekannter DHP sowie der Verbindungen **151** und **176**.

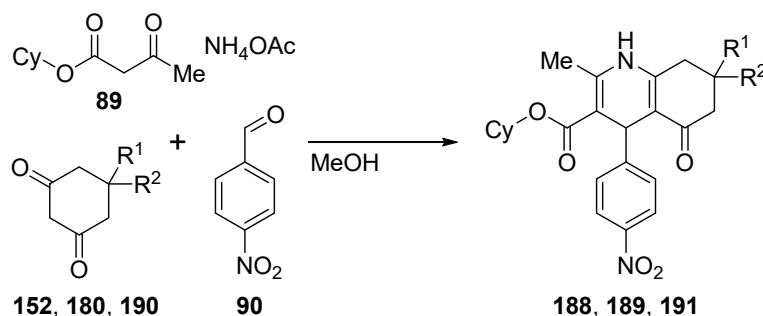


DHP	A	B	C	D	E	EC <sub>50</sub> [μM]
<b>Nifedipin</b>	Me	H	H	NO <sub>2</sub>	OMe	unspezifisch <sup>[76]</sup>
<b>Nimodipin</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	NO <sub>2</sub>	H	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	unspezifisch <sup>[76]</sup>
<b>151</b>	Cy	NO <sub>2</sub>	H	H	OCy	25.1 ± 8.2 μM
<b>176</b>	Cy	NO <sub>2</sub>	H	H	Me	unspezifisch
<b>Nilvadipin</b>						unspezifisch
<b>109</b>						unspezifisch

Es konnte gezeigt werden, dass keine der literaturbekannten DHP eine mit **FLI-06** vergleichbare Aktivität aufweisen. Lediglich das symmetrische DHP **151** mit doppeltem Cyclohexylester zeigte schwache inhibierende Eigenschaften auf den Notch-Signalweg. Allerdings unterschied sich Diester **151** phänotypisch von DHP **FLI-06**. Somit muss es sich um einen anderen Mechanismus der Notch-Inhibition handeln. Somit erwies sich, dass der anellierte Ring von DHP **FLI-06** essenziell für die Targetspezifität der gekreuzten DHP ist.

Inwieweit die intramolekularen Wechselwirkungen an dieser Position notwendig sind und vielleicht sogar verbessert werden können, wurde im Weiteren untersucht.

Die Notwendigkeit der beiden Methylgruppen von Diketon **61** wurde durch deren schrittweise Entfernung überprüft. Dazu wurde die 4KR zu den entsprechenden DHP umgesetzt (Abbildung 138).



**Abbildung 138:** Darstellung der DHP mit variierenden Substituenten am Diketonteil (Tabelle 18)

Die Umsetzung der 4KR mit Cyclohexan-1,3-dion (**180**) ergab DHP **188** mit einer Ausbeute von 38% bei Raumtemperatur sowie 86% unter Mikrowellenbedingungen.

DHP **189** wurde durch Umsetzung von Diketon **152** in der 4KR als Diastereomerengemisch mit 34% Ausbeute für das Experiment bei Raumtemperatur und mit 83% unter Mikrowellenbedingungen erhalten.

Die Verwendung von 5-Phenylcyclohexan-1,3-dion (**190**) in der 4KR ergab DHP **191** als Gemisch der Diastereomere mit einer Ausbeute von 29% bei Raumtemperatur und 78% unter Mikrowellenbedingungen.

**Tabelle 18:** Ausbeuten der 4KR

Diketon	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	DHP	Ausbeute (24 °C)	Ausbeute (MW)
<b>180</b>	H	H	<b>188</b>	38%	86%
<b>152</b>	Me	H	<b>189</b>	34%	83%
<b>190</b>	Ph	H	<b>191</b>	29%	78%

Die 4KR mit 1,3-Diketon **158** ergab 6-6-Dimethyl-DHP **159** mit 41% Ausbeute bei Raumtemperatur und 65% für die Umsetzung unter Mikrowellenbedingungen (Abbildung 139).

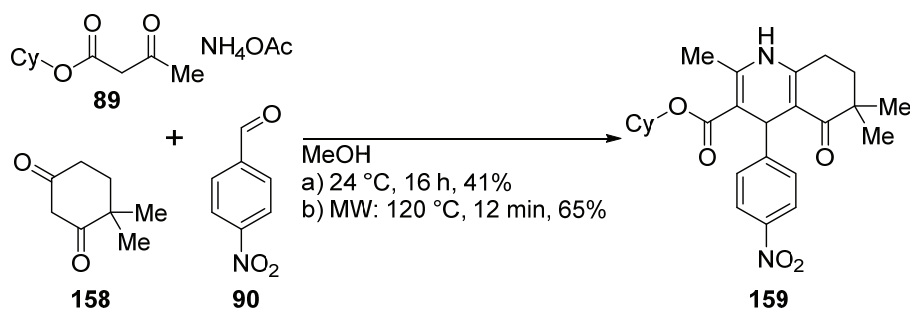


Abbildung 139: Darstellung des DHP **159**

Die Bestimmung der biologischen Aktivität der dargestellten DHP zeigte starke Abweichungen von DHP **FLI-06** (Tabelle 19).

Tabelle 19: Biologische Aktivitäten der DHP

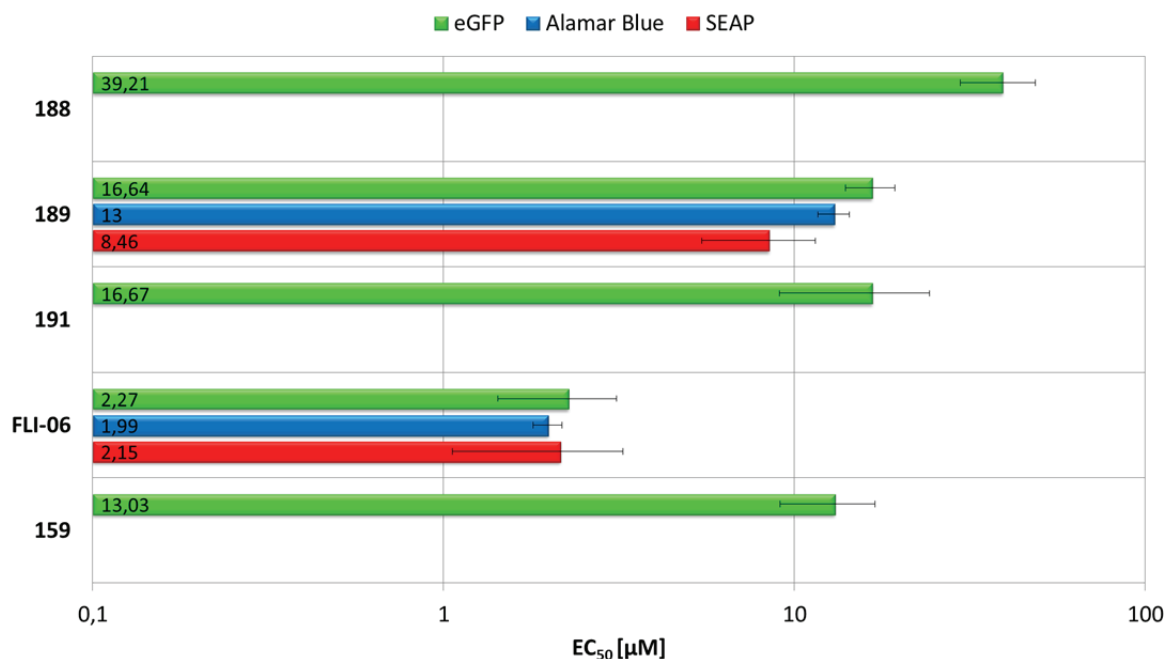
DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>188</b>	39.2 ± 9.5	–	–	γ-Sekretase
<b>189</b>	16.6 ± 2.7	13.0 ± 1.3	8.5 ± 3.0	<b>FLI-06</b>
<b>191</b>	16.7 ± 7.6	–	–	γ-Sekretase
<b>159</b>	13.0 ± 3.9	–	–	γ-Sekretase

Während DHP **189** mit nur einer Methylgruppe deutlich weniger biologisch aktiv war als DHP **FLI-06**, wurde bei Verbindung **188** ohne Methylgruppen ein Verlust der Targetselektivität beobachtet. DHP **188** zeigte den Phänotyp der γ-Sekretase-Inhibition. Es ist daher anzunehmen, dass die Methylgruppen die Wirksamkeit des DHP und dessen Targetselektivität beeinflussen. Offenbar korrelierte die biologische Aktivität des DHP mit der Anzahl lipophiler Wechselwirkungen.

Durch eine Erweiterung der hydrophoben Wechselwirkungen durch Substitution der Methylfunktion bei **189** durch Phenyl (**191**) sollte untersucht werden, ob eine weitere Aktivitätszunahme beobachtet werden kann. DHP **191** zeigte allerdings eine γ-Sekretase-Inhibition.

Weiter wurde die Positionierung der geminalen Methylgruppen durch DHP **159** untersucht, was ebenfalls nur eine Inhibition der γ-Sekretase bewirkte.

Zur besseren Vergleichbarkeit sind die ermittelten biologischen Aktivitäten aus Tabelle 19 in Abbildung 140 grafisch dargestellt.

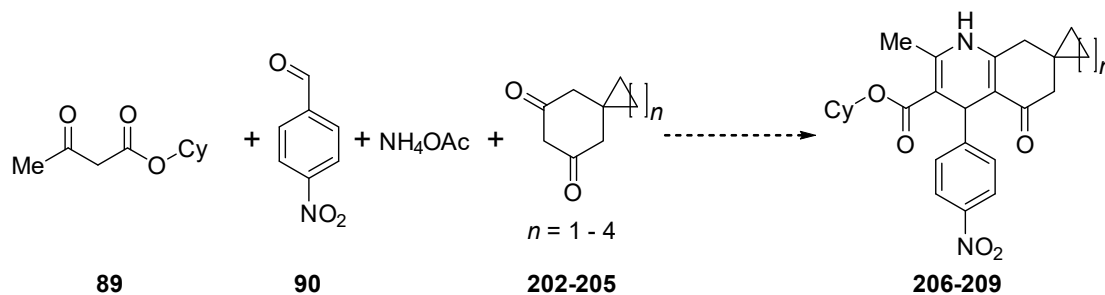


**Abbildung 140:** Vergleichende Zusammenfassung der biologischen Aktivitäten

So konnte gezeigt werden, dass die Position der Substituenten am anellierten Cyclohexanonring wichtig ist. Nur C7-gebundene Methylgruppen wiesen den bei **FLI-06** beobachteten Phänotyp der Notch-Signalweg-Inhibierung auf.

Nun wurde eine schrittweise Expansion der lipophilen Substituenten untersucht. Ein mögliches Bioisoster zur geminalen Dimethyl-Gruppe ist ein spiroanellierter Ring, z. B. ein Spirocyclopropan.<sup>[216]</sup> Bioisostere sind funktionelle Gruppen, die gleiche Valenz sowie ähnliche physikalische, chemische und biologische Eigenschaften besitzen.<sup>[75]</sup> Cycloalkyl-Spiroverbindungen weisen generell eine höhere Rigidität und eine definiertere Konformation auf als Dialkylsubstituenten.<sup>[216]</sup> Durch Variation der Ringgröße der Spiroverbindung kann schrittweise die Raumerfüllung der Bindetasche untersucht werden.

Zur Darstellung der DHP war zunächst die Synthese der Spiro-1,3-diketone durchzuführen, um eine Variation der Substituenten vornehmen zu können (Abbildung 141).



**Abbildung 141:** Geplante Synthese der DHP mit Spiroalkylrest

Spiroanellierte 1,3-Diketone lassen sich über einen  $\beta$ -Ketoester **210** auf ein Malonat und ein *exo*-Enoylcycloalkan zurückführen, das über eine Michael-Addition an das Enon gefolgt von einer Dieckmann-Zyklisierung<sup>[217]</sup> umgesetzt wird (Abbildung 142).<sup>[218]</sup>

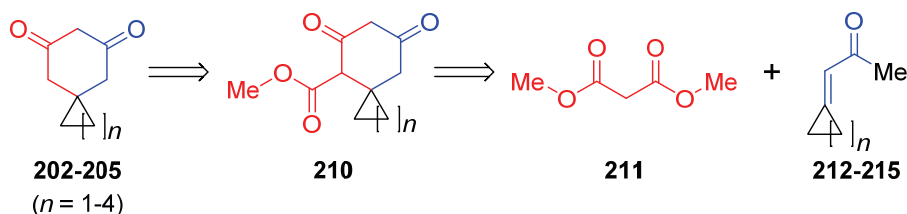


Abbildung 142: Retrosynthetische Planung der Synthese der 1,3-Diketone **202-205**

Die Enone **203-205** wurden durch Umsetzung des entsprechenden zyklischen Ketons mit 1-(Triphenylphosphoranylidene)propan-2-on (**219**) erhalten (Abbildung 143).

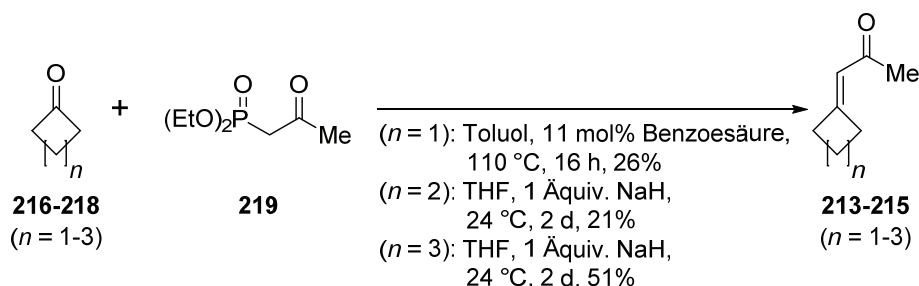


Abbildung 143: Darstellung der Michael-Akzeptoren **203-205**

Die Umsetzung von Cyclobutanon **216** mit Phosphoran **219** und Benzoessäure in Toluol erfolgte bei Siedetemperatur über 16 h und ergab Michaelakzeptor **213** mit 26% Ausbeute.

Die Darstellung des Enons **214** erfolgte durch Umsetzung von Cyclopentanon **217** mit Phosphoran **219** und NaH bei Raumtemperatur über 2 d mit 21% Ausbeute.

Die Synthese des Enons **215** erfolgte analog durch Umsetzung von Cyclohexanon **218** und Phosphoran **219** mit einer Ausbeute von 51%.

Eine Ausnahme bildete die Synthese der Cyclopropan-Spiroverbindung **202**. Cyclopropanon ist aufgrund hoher Ringspannung sehr labil und bildet mit Luftfeuchtigkeit rasch Propionsäure.<sup>[219]</sup> Eine weniger gespannte und somit stabilere Form ist das Acetal **220** (Abbildung 144).

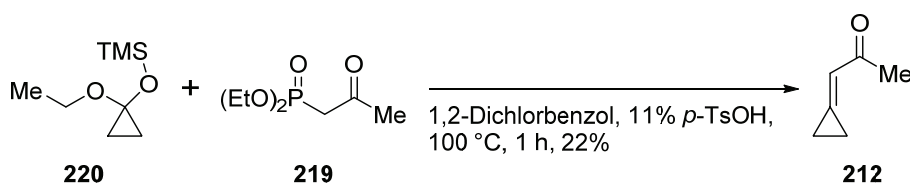


Abbildung 144: Synthese des Enons **212**



Zur weiteren Umsetzung wurde zunächst *in situ* das reaktive Cyclopropanon durch Acetalspaltung mit *p*-Toluolsulfonsäure dargestellt. Eine Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)-Reaktion mit Phosphoran **219** in 1,2-Dichlorbenzol bei 100 °C über 1 h führte zu Enon **212** mit 22% Ausbeute.

Ausgehend von den Enonen **212-215** konnten nun die zyklischen 1,3-Diketone **202-205** dargestellt werden (Abbildung 145).

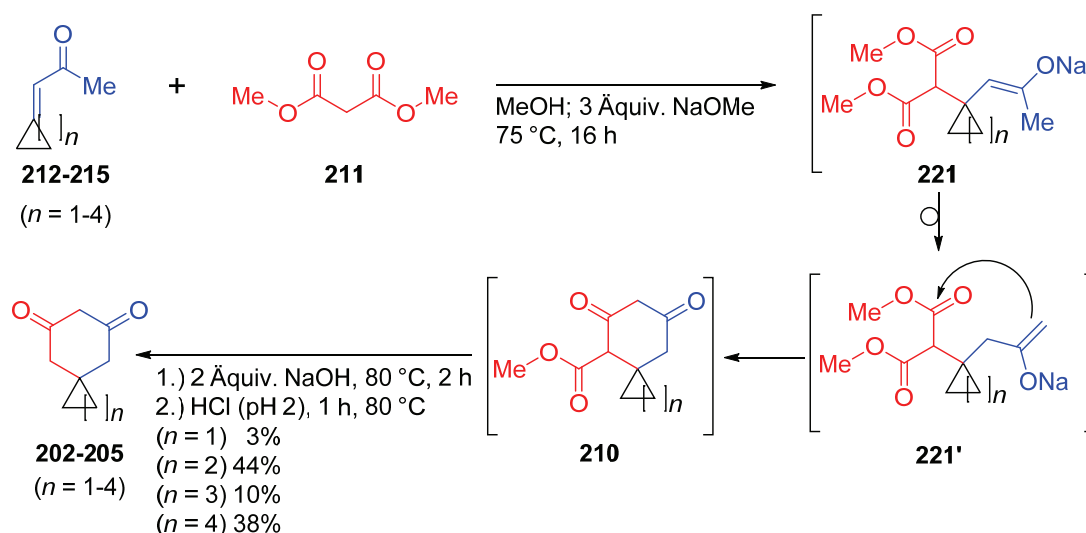
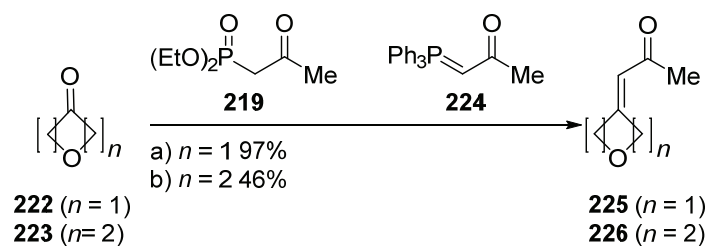


Abbildung 145: Synthese der Spiro-1,3-diketone

Durch die Umsetzung der Enone **212-215** mit Dimethylmalonat **211** und Natriummethanolat bei 75 °C über 16 h erfolgte die 1,4-Addition zur Zwischenverbindung der allgemeinen Struktur **221**. Anschließend Dieckmann-Zyklisierung lieferte Intermediat **210**. Ohne Isolierung der Zwischenverbindung **210** wurde der Methyl ester durch Zugabe von NaOH bei 80 °C innerhalb von 2 h hydrolysiert. Der Reaktionsfortschritt wurde durch DC nachvollzogen. Anschließend Zugabe von HCl und Erhitzen zum Rückfluss über 1 h führte durch Decarboxylierung zur gewünschten Spiroverbindung **202-205**. Diketon **202** wurde mit 3% Ausbeute isoliert. Eine deutlich bessere Ausbeute erbrachte Diketon **203** mit 44%. Verbindung **204** mit Cyclopentyl-Anellierung wurde mit 10% und 1,3-Diketon **205** mit 38% Ausbeute isoliert.

Auf gleiche Weise sollten auch heterozyklische Spiroverbindungen darstellbar sein. Durch Einführen von Heteroatomen könnten intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet werden. Bei unsymmetrischen Spiroverbindungen wären jedoch mehrere Diastereomere möglich. Zunächst sollte nun geklärt werden, ob Heteroatome die Wirksamkeit des DHP verändern. Daher wurden zunächst nur die Spiroverbindungen mit den symmetrisch anellierten Heterocyclen 3',3'-Oxetanyl und 4',4'-Tetrahydropyranyl als Substituenten der

Dimethylfunktion dargestellt. Oxetane sind bioisoster zu Carbonylfunktionen.<sup>[220]</sup> Sie sind dabei aber weniger reaktiv, fungieren lediglich als Wasserstoffbrückenakzeptoren. Die Synthese der heterozyklischen Spiro-1,3-diketone erfolgte analog der bereits beschriebenen. Zunächst wurden die Enone **225** und **226** dargestellt (Abbildung 146).

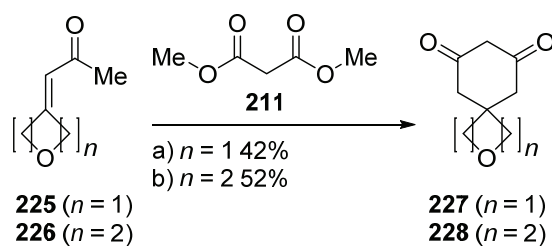


**Abbildung 146:** Darstellung der heterozyklischen Enone **225** und **226**: a)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 Äquiv. **224**, 1 Äquiv. NaH, 24 °C, 20 h. b) THF, 1 Äquiv. **219**, 1 Äquiv. NaH, 24 °C, 3 d.

Bei Verwendung von Oxetan-3-on (**222**) wurde der Michaelakzeptor durch eine Wittig-Reaktion mit Phosphoran **224** und NaH in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dargestellt. Die Umsetzung bei Raumtemperatur über 20 h ergab Enon **225** in hoher Ausbeute von 97%.

Die Synthese des Enons **226** erfolgte durch eine HWE-Reaktion von 4-Oxo-tetrahydropyran (**223**) mit Phosphoran **219** und NaH. Das Experiment wurde 3 d bei Raumtemperatur geführt und ergab Verbindung **226** mit einer Ausbeute von 46%.

Die Darstellung der Spiro-1,3-diketone **227** und **228** erfolgte durch Dieckmann-Zyklisierung [1.)] mit Dimethylmalonat (**211**) und anschließende Esterhydrolyse [2.)] sowie Decarboxylierung [3.)] (Abbildung 147).



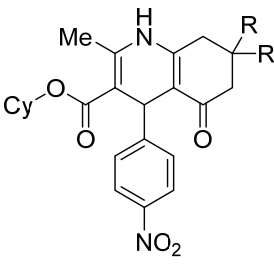
**Abbildung 147:** Synthese der heterozyklischen 1,3-Diketone **227** und **228**: a) 1.) THF, 6 Äquiv. NaH, 9 Äquiv. **211**, 66 °C, 2 h; 2.) 4 Äquiv. NaOH, 2 h, 80 °C; 3.)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (pH 2), 100 °C, 2 h. b) 1.) MeOH, 2 Äquiv. NaOMe, 1 Äquiv. **211**, 66 °C, 16 h; 2.) 11 Äquiv. NaOH, 80 °C, 2 h; 3.)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (pH 1), 100 °C, 2 h.

Die Umsetzung von Enon **225** mit NaH und Dimethylmalonat erfolgte in THF bei Siedetemperatur über 2 h. Durch Zugabe von NaOH bei 80 °C für 2 h wurde der Ester hydrolysiert und nach Decarboxylierung durch  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei pH 2 über 2 h bei 100 °C wurde Diketon **227** mit 42% Ausbeute erhalten.

Ähnlich verlief die Darstellung von Diketon **228**. Zunächst erfolgte die Dieckmann-Zyklisierung von Enon **226** mit Dimethylmalonat **211** in Methanol und NaOMe bei Siedetemperatur über 16 h. Nach Zugabe von Natronlauge wurde die Lösung erneut für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Erwärmen der Lösung auf 100 °C mit Schwefelsäure (pH 1) über 2 h mit wurde 1,3-Diketon **228** mit 52% Ausbeute erhalten.

Die Umsetzung der dargestellten Spiro-1,3-diketone zu den entsprechenden DHP erfolgte nach allgemeiner Synthesevorschrift (Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Ergebnisse der DHP-Synthese

	DHP	R	Ausbeute
	<b>206</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	75%
	<b>207</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	58%
	<b>208</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	30%
	<b>209</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	87%
	<b>229</b>	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub>	-
	<b>230</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	64%

Die Umsetzung von Diketon **202** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**),  $\beta$ -Ketoester **89** und Ammoniumacetat zu DHP **206** gelang in der Mikrowelle mit 75% Umsatz. Die analoge Umsetzung von 1,3-Diketon **203** zu DHP **207** erfolgte mit 58% Ausbeute. DHP **208** mit Cyclopentylrest wurde durch die Umsetzung von Verbindung **204** in der 4KR mit 30% Ausbeute erhalten. Die Verwendung von Diketon **205** in der gekreuzten DHP-Synthese ergab DHP **209** mit 87% Ausbeute.

Die Synthese des DHP **229** mit Oxetan-Funktionalisierung gelang überraschenderweise weder bei Mikrowellenbedingungen noch bei Raumtemperatur. Bei dieser Umsetzung wurde lediglich die Bildung von Tetrahydropyrimidin **155** (Abbildung 79) nachvollzogen. 1,3-Diketon **227** konnte nach dem Experiment ebenfalls nicht reisoliert werden. So musste davon ausgegangen werden, dass entweder eine Zersetzung des Ausgangsmaterials oder eine nicht nachvollziehbare Nebenreaktion ablief.

Bei der 4KR mit Diketon **228** wurde nach Umsetzung in der Mikrowelle DHP **230** mit 60% Ausbeute erhalten.

Die Untersuchung der biologischen Aktivität der DHP mit Spiro-Derivatisierung ist in Tabelle 21 aufgeführt.

**Tabelle 21:** Biologische Aktivitäten der Spiro-DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar BlueEC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>206</b>	>100	15.5 ± 3.1	5.8 ± 0.6	γ-Sekretase
<b>207</b>	1.8 ± 0.4	1.2 ± 0.3	2.3 ± 0.2	<b>FLI-06</b>
<b>208</b>	2.3 ± 0.4	-	31.9 ± 8.6	<b>FLI-06</b>
<b>209</b>	>100	-	9.8 ± 5.4	unspezifisch
<b>230</b>	0.21 ± 1.6	1.5 ± 1.4	–	unspezifisch

DHP **206** mit Spiro-Cyclopropylrest wies überraschenderweise keine Notch-Inhibition nach dem **FLI-06**-Phänotyp auf, sondern eine schwache γ-Sekretase-inhibitorische Wirkung, die erst bei einer Konzentration über 100 μM nachweisbar war.

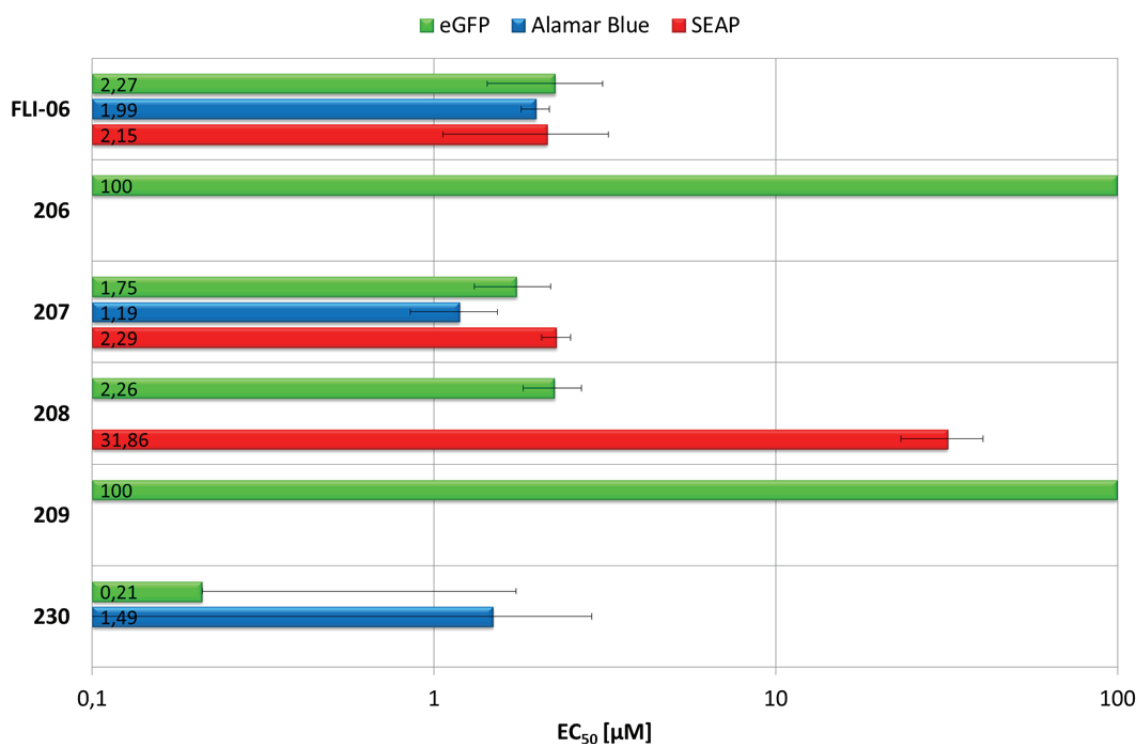
DHP **207** mit Spiro-Cyclobutylrest zeigte die phänotypische Inhibierung des Notch-Signalwegs. Für Verbindung **207** war im Mikroskopieassay mit eGFP eine leicht erhöhte Wirksamkeit (EC<sub>50</sub> = 1.8 ± 0.4) im Vergleich zu DHP **FLI-06** (EC<sub>50</sub> = 2.3 ± 0.8) erkennbar.

DHP **208** bewirkte eine schwache phänotypische Inhibierung des Notch-Signalwegs nach **FLI-06** mit einem EC<sub>50</sub> = 2.3 ± 0.4 μM.

DHP **209** mit Spiro-Cyclohexylrest zeigte auch bei einer Substanzkonzentration über 100 μM keine Wirksamkeit.

DHP **230** mit Tetrahydropyranring wies ebenfalls keine spezifische Modulierung des Notch-Signalwegs auf. Zwar zeigte die Verbindung mit EC<sub>50</sub> = 0.21 ± 1.6 die höchste Aktivität in der Reihe der DHP mit Spirofunktion, jedoch konnte diese keinem spezifischen Phänotyp zugeordnet werden.

Im direkten Vergleich der DHP mit der Leitverbindung **FLI-06** (Abbildung 148) zeigten die DHP **207** und **230** eine Steigerung der biologischen Aktivität durch die Substitution der geminalen Methylgruppen am Diketonanteil. Ausschließlich die Spiroverbindungen **207** und **208** wiesen eine Notch-Inhibierung mit **FLI-06**-Phänotyp auf, weshalb die anderen DHP nicht weiter betrachtet wurden.



**Abbildung 148:** Zusammenfassung der biologischen Aktivitäten der Spiro-Derivatisierung

Die Erhöhung der Aktivität durch den Heterozyklus von DHP **230** lässt nicht auf eine Steigerung der Wirksamkeit durch Wasserstoffbrückenbindungen schließen. Es muss davon ausgegangen werden, dass mit den Spiroverbindungen **209** und **230** ein anderes Target adressiert wurde, da sie nicht die für **FLI-06** typische ER-Morphologie zeigten. Allein die Variation der Ringgröße des Spiro-Substituenten hat offensichtlich einen wesentlichen Einfluss auf die Targetselektivität. Damit wäre DHP **229** eine interessante Substanz, die zudem mit dem Oxetanring den nötigen sterischen Anspruch von DHP **207** erfüllt. Eine Aktivitätssteigerung wie bei Verbindung **230** wäre zu erwarten. Leider war es nicht möglich, DHP **229** über die 4KR darzustellen.

Da keine Substituenten an der C7-Position ermittelt werden konnten, die eine wesentliche Erhöhung der Wirksamkeit unter Erhalt der Targetselektivität bewirkten, wurde an der bisherigen Funktionalisierung von **FLI-06** festgehalten.

Bislang wurden nur DHP mit einem Cyclohexanongrundgerüst untersucht. Die Carbonylfunktion könnte ein Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor sein. Der Winkel, mit dem die Wasserstoffbrücke ausgebildet wird, entscheidet über deren Bindungsstärke. Ein Bindungswinkel von 180° ist ideal zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.<sup>[221]</sup> Durch Variation der Ringgröße kann untersucht werden, ob sich durch die Positionsveränderung der Carbonylfunktion eine Verstärkung der Bindeaktivität zum Target

Da für die Synthese der entsprechenden DHP nur Cyclopentan-1,3-dion (**179**) sowie Diketon **180** im Handel verfügbar waren, mussten Cycloheptan-1,3-dion (**185**) und Cyclooctan-1,3-dion (**196**) gezielt dargestellt werden (Abbildung 150). Wegen der einfacheren Zugänglichkeit wurde die Dimethylfunktion bei allen Diketonen für die orientierende Untersuchung weggelassen. Es wurde angenommen, dass eine stärkere *H*-Brücke den Verlust der hydrophoben Wechselwirkungen kompensieren könnte.



Zunächst wurde Cyclopentanon (**217**) durch Umsetzung mit NaI, Et<sub>3</sub>N und Trimethylsilylchlorid (TMSCl) in Acetonitril bei Raumtemperatur über 2 h in den

TMS-Enolether **232** überführt (84%). Anschließende Addition des aus Dichloracetylchlorid **233** in Anwesenheit von Et<sub>3</sub>N erzeugten Dichlorketen an die Doppelbindung des Silylenolethers **232** ergab das anellierte bicyklische Keton **234** mit 88% Ausbeute. Durch Umsetzung mit Zinkstaub und Essigsäure wurde Cycloheptan-1,3-dion (**185**) in 30% Ausbeute erhalten.

Die Darstellung von Cyclooctan-1,3-dion (**196**) erfolgte nach einem Bericht von Pirrung und Webster<sup>[223]</sup> (Abbildung 152).

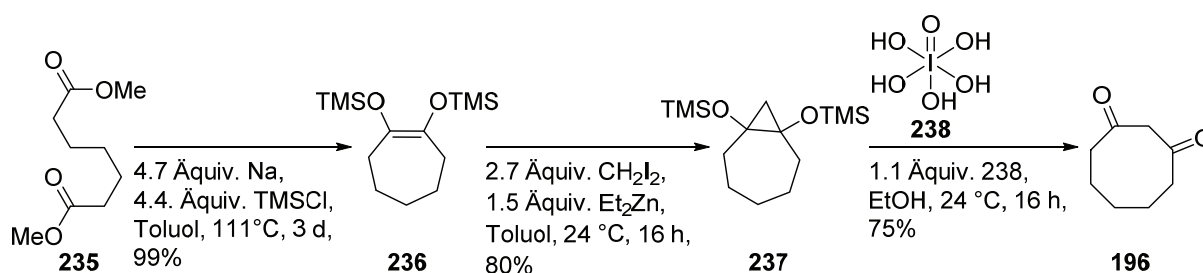
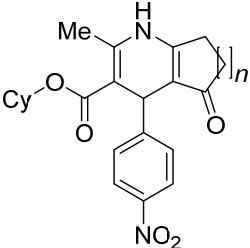


Abbildung 152: Darstellung von Cyclooctan-1,3-dion (**196**)

Ausgehend von Dimethylpimelat (**235**) wurde durch Acyloin-Kondensation mit elementarem Natrium und TMSCl in Toluol bei Siedetemperatur über 3 d Verbindung **236** in nahezu quantitativer Umsetzung erhalten. Anschließende Simmons-Smith-Reaktion mit Diiodmethan und Et<sub>2</sub>Zn in Toluol über 16 h bei Raumtemperatur ergab den anellierte Bicyclus **237** mit 80% Ausbeute. Durch simultane Spaltung des TMS-Ethers und Oxidation mit Periodsäure wurde Cyclooctan-1,3-dion (**196**) in 75% Ausbeute erhalten.

Mit den zyklischen 1,3-Diketonen in Händen konnte deren Umsetzung in der 4KR erfolgen (Tabelle 22).

Tabelle 22: Ergebnisse der DHP-Synthese

	DHP	<i>n</i>	Ausbeute 24 °C	Ausbeute MW
	<b>187</b>	1	-	31%
	<b>188</b>	2	38%	86%
	<b>194</b>	3	1%	13%
	<b>231</b>	4	-	-

Im Experiment zeigte Cyclopentan-1,3-dion (**179**) bei Raumtemperatur keine Umsetzung zu DHP **187**. Analog zu einem Bericht von Ramakrishnan *et al.*<sup>[224]</sup> wurde die 4KR mit Diketon **179** bei Siedehitze umgesetzt und DHP **187** mit 31% Ausbeute isoliert.

Die Umsetzung von Cyclohexan-1,3-dion (**180**) in der 4KR zeigte bei Raumtemperatur einen Umsatz von 38% zu DHP **188**. Bei dem mikrowellengestützten Experiment konnte DHP **188** mit 86% isoliert werden.

Die 4KR mit Cycloheptan-1,3-dion (**185**) ergab bei Raumtemperatur nur einen geringen Umsatz mit 1%. Unter Mikrowellenbedingungen wurden 13% des DHP **194** isoliert. Die geringeren Ausbeuten in der Mikrowellensynthese korrelierte mit der bereits zuvor beschriebenen Umsetzung zum symmetrischen DHP **195** mit doppeltem Diketonanteil, das mit 7% Ausbeute erhalten wurde.

Eine Umsetzung von Cyclooctan-1,3-dion (**196**) zum DHP **231** gelang überraschenderweise weder bei Raumtemperatur noch bei mikrowellengestützter Umsetzung.

Die unterschiedlichen Reaktivitäten der zyklischen 1,3-Diketone wurden bereits bei der mechanistischen Betrachtung (Kapitel 2.1) erläutert.

Unabhängig von einer Variation der Ringgröße des zyklischen Ketons wurde keine Inhibition des Notch-Signalwegs beobachtet (Tabelle 23).

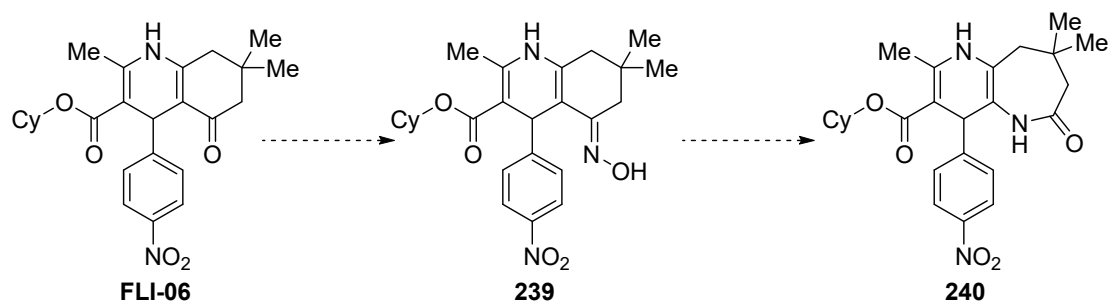
**Tabelle 23:** Biologische Aktivitäten der DHP mit variierenden Ringgrößen des zyklischen Ketons

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>187</b>	>100	-	66.8 ± 3.3	unspezifisch
<b>188</b>	39.2 ± 9.5	-	-	γ-Sekretase
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>194</b>	>100	-	37.4 ± 1.8	unspezifisch

Dies bedeutet, dass der Verlust der Dimethylfunktion am zyklischen Keton nicht kompensiert werden konnte. Es muss daher angenommen werden, dass am Carbonyl keine intermolekulare *H*-Brückenbindung ausgebildet wird oder diese nicht sehr stabil ist.

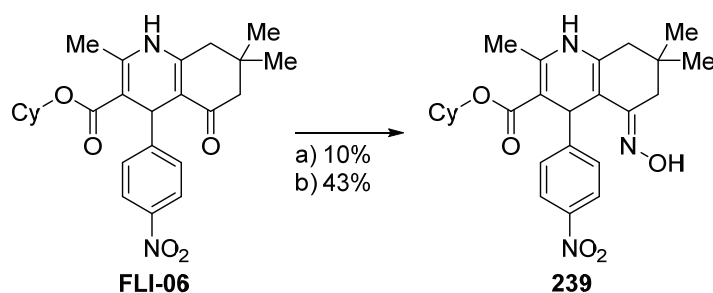
Deshalb wurde untersucht, ob eine Ringerweiterung ermöglicht werden kann. Damit könnte die für die Wirksamkeit essenzielle Dimethylfunktion erhalten bleiben. Die Beckmann-Umlagerung<sup>[225]</sup> ist ein klassischer Vertreter der ringerweiternden Reaktionen. Dazu sollte DHP **FLI-06** in das Oxim **239** überführt und dann durch Beckmann-Umlagerung DHP **240** dargestellt werden (Abbildung 153).





**Abbildung 153:** Geplante Darstellung des DHP **240**

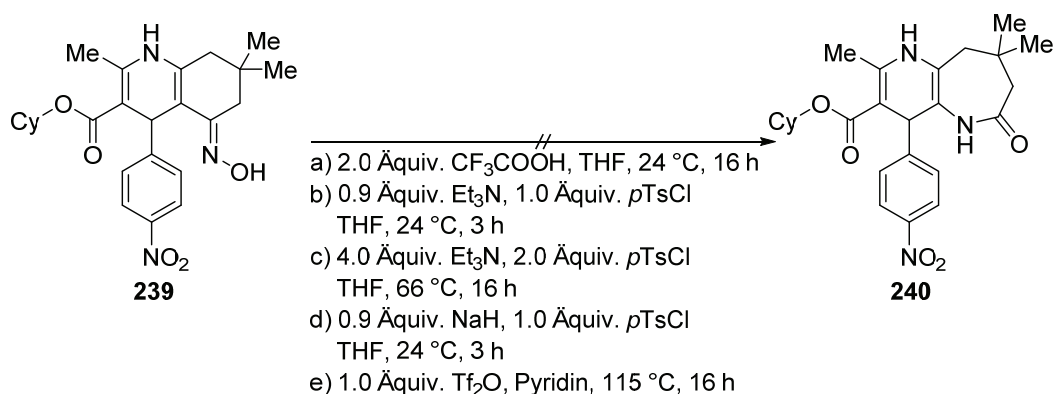
Die Darstellung des Hydroxylamins **239** wurde auf zwei Arten der Umsetzung ermöglicht (Abbildung 154).



**Abbildung 154:** Darstellung des Oxims **239**: a) 4.0 Äquiv.  $\text{NH}_4\text{OCl}$ , 4.6 Äquiv.  $\text{KOAc}$ , *i*-PrOH, 82 °C, 16 h.  
b) 1.) 10.0 Äquiv.  $\text{POCl}_3$ , MeCN, 82 °C, 3 h; 2.) 4.0 Äquiv.  $\text{NH}_4\text{OCl}$ , MeOH, 65 °C, 12 h.

Eine direkte Umsetzung [a)] des DHP **FLI-06** zu Oxim **239** wurde mit Hydroxylammoniumchlorid und Kaliumacetat in Isopropanol bei Siedetemperatur über 16 h versucht. Bei dieser Variante konnte Oxim **239** mit 10% Ausbeute isoliert werden. Alternativ [b)]<sup>[76]</sup> wurde DHP **FLI-06** zunächst in Acetonitril mit  $\text{POCl}_3$  über 3 h zum Rückfluss erhitzt, um das vinyloge Imidoylechlorid zu erhalten. Ohne weitere Aufarbeitung wurde die Umsetzung mit  $\text{NH}_4\text{OCl}$  in Methanol bei 65 °C über 12 h angeschlossen. Die Ausbeute von Oxim **239** belief sich bei dieser Synthese auf 43%.

Durch saure Katalyse sollte Oxim **239** in einer Beckmann-Umlagerung zu DHP **240** umgesetzt werden (Abbildung 155).

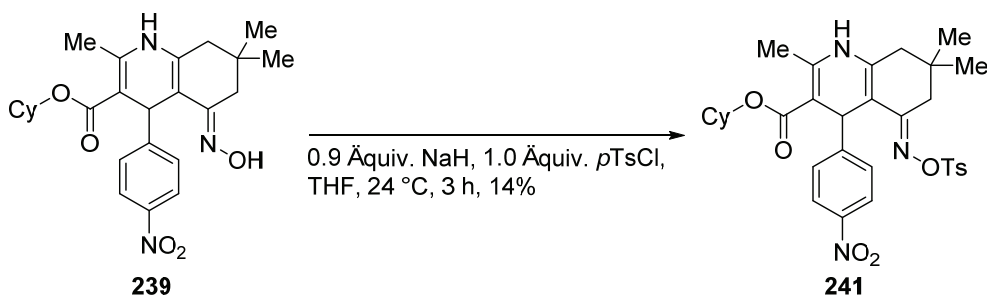


**Abbildung 155:** Versuche zur Beckmann-Umlagerung

Die Umsetzung [a)] von Oxim **239** mit  $\text{CF}_3\text{COOH}$  in THF bei Raumtemperatur für 16 h ergab jedoch nicht das erwartete Lactam **240**.

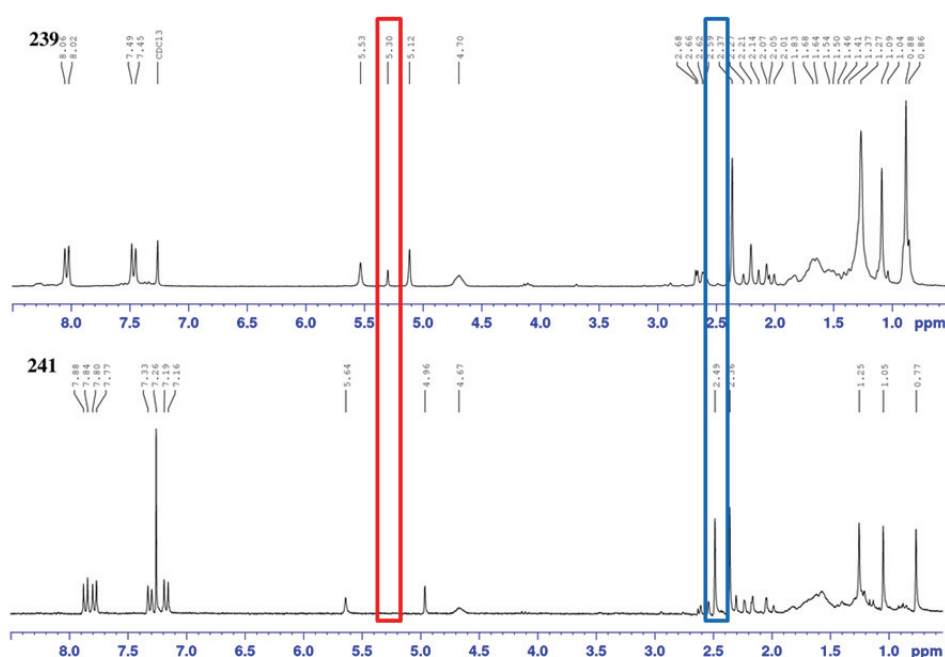
Auch mit Tosylchlorid und  $\text{Et}_3\text{N}$  [b)]<sup>[226]</sup> wurde keine Umsetzung beobachtet. Eine Erhöhung der Konzentration von  $\text{Et}_3\text{N}$  und  $p\text{TsCl}$  [c)] zeigte ebenfalls keinen Umsatz.

Bei der Umsetzung von Oxim **239** mit  $\text{NaH}$  und Tosylchlorid [d)]<sup>[227]</sup> wurde die Tosylierung des Oxims zu Verbindung **241** mit 14% Ausbeute erreicht (Abbildung 156).



**Abbildung 156:** Darstellung der Verbindung **241**

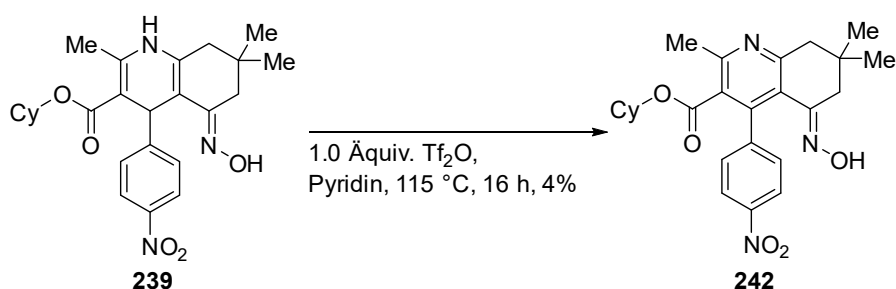
Die Zuordnung der Verbindung erfolgte durch Vergleich der NMR-Spektren von Oxim **239** und DHP **241** in  $\text{CDCl}_3$  (Abbildung 157).



**Abbildung 157:** Vergleich der NMR-Spektren von Oxim **239** (oben) und DHP **241** (unten)

Diese Betrachtung zeigte, dass das Oxim-Proton bei 5.30 ppm (rot) nach der Umsetzung nicht mehr auftrat. Zudem wurde ein neues Signal bei 2.45 ppm (blau) beobachtet, das auf die Methylgruppe des Tosyls hinweist. Jedoch konnte keine weitere Umsetzung von Verbindung **241** zu Lactam **240** beobachtet werden.

Verwendung von  $\text{Ti}_2\text{O}_3$  in Pyridin [e]<sup>[228]</sup> bei Siedetemperatur führte zu einer partiellen (4%) Oxidation des DHP-Rings zum Pyridin **242** (Abbildung 158). Oxim **239** konnte aus dem Experiment zurückgewonnen werden.



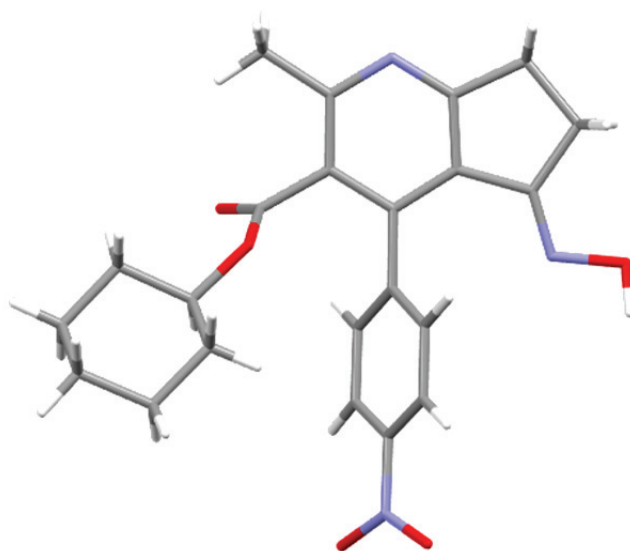
**Abbildung 158:** Darstellung von Pyridin **242**

Da die Beckmann-Umlagerung bei dem anellierten Cyclohexanonring nicht möglich war, sollte die Ringerweiterung ausgehend von DHP **187** versucht werden (Abbildung 159).

**Abbildung 159:** Versuche zur Darstellung von Lactam **244**

Die höhere Ringspannung des anellierten Cyclopentanons ließ ein verstärktes Bestreben zur Ringerweiterung erwarten. Daher wurde DHP **187** zu Oxim **243** umgesetzt. Die Synthese erfolgte analog zur Darstellung des Oxims **239** mit  $\text{NH}_4\text{OCl}$  und KOAc in Dichlormethan und Methanol bei 65 °C über 16 h mit 10% Ausbeute.

Zur Absicherung der Struktur des Oxims **243** sollte eine Röntgenkristallstrukturanalyse erstellt werden. Allerdings kristallisierte dabei nur die oxidierte Form **245** einkristallin aus, was auf eine allgemein leichte Oxidierbarkeit des Oxims **243** hinweist. Die Struktur des Pyridins **245** konnte somit durch Röntgenkristallstruktur belegt werden (Abbildung 160).



**Abbildung 160:** Kristallstruktur des Pyridins **245**

Auch die Versuche zur Umsetzung des Oxims **243** zu Lactam **244** waren nicht erfolgreich.

Die Behandlung des Oxims **243** mit 1 Äquiv. Tosylchlorid [a)] führte zur Oxidation des DHP-Rings zum Pyridin **245** (Abbildung 161). Auch die Durchführung des Experiments mit

1 Äquiv. Tosylchlorid in Anwesenheit von 1 Äquiv. Et<sub>3</sub>N [b)] zeigte lediglich eine Oxidation des DHP **243** zum Pyridin **245**.

Eine Erhöhung der Menge von *p*TsCl und Et<sub>3</sub>N [c) & d)] zeigte ebenfalls ausschließlich eine Oxidation zum Pyridin **245**.

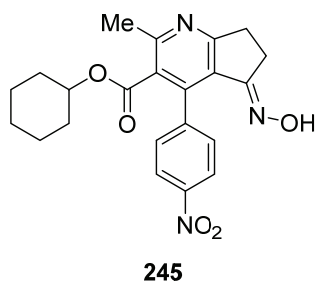


Abbildung 161: Pyridin **245**

Eine alternative Ringerweiterungsreaktion ist die Baeyer-Villiger-Oxidation (Abbildung 162).<sup>[229]</sup>

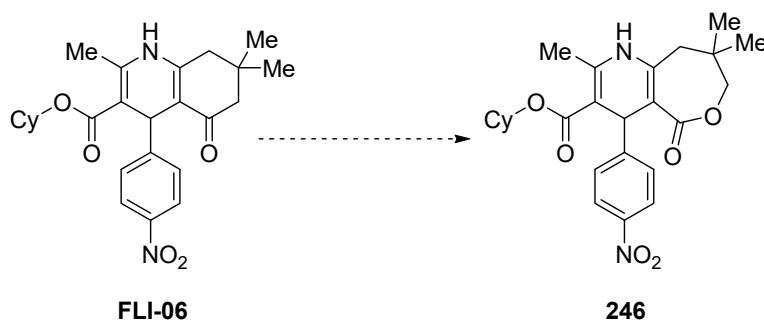


Abbildung 162: Baeyer-Villiger-Oxidation des DHP **FLI-06**

Dazu wurde DHP **FLI-06** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur über 16 h mit verschiedenen Persäuren umgesetzt (Tabelle 24).

Tabelle 24: Die Baeyer-Villiger-Oxidation zeigte nicht das gewünschte Reaktionsprodukt.

Säure	Lösungsmittel	t [h]	T [°C]	Produkt
CH <sub>3</sub> COOOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	24	-
<i>m</i> CPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	16	24	-
NaHCO <sub>3</sub> ; <i>m</i> CPBA	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O	16	24	-

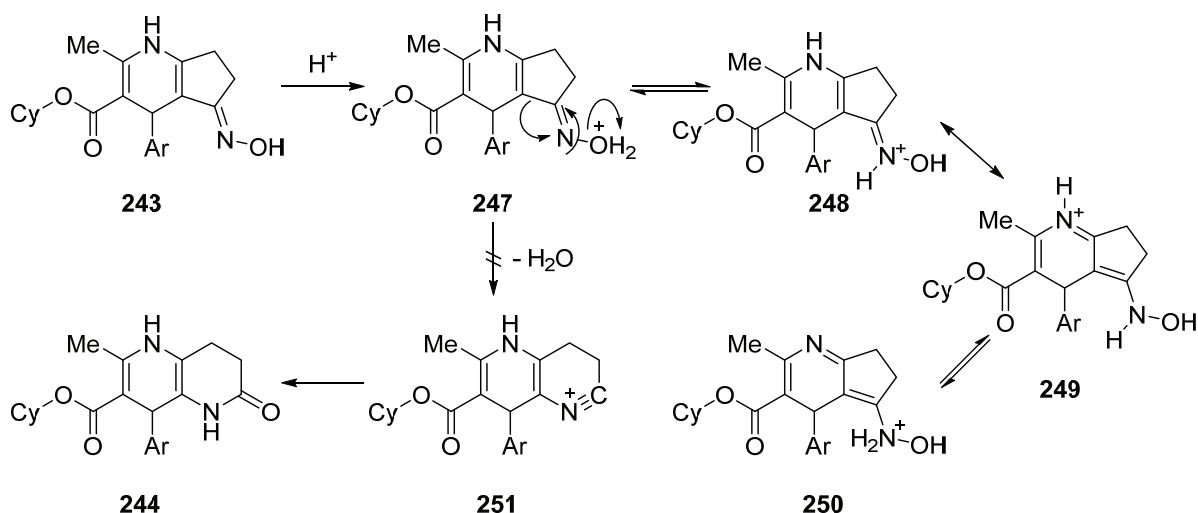
Die Verwendung von Peressigsäure zeigte eine unspezifische Oxidation des DHP. Durch Massenspektroskopie wurden Signale beobachtet, die sowohl auf die Oxidation des DHP-Rings zum Pyridin sowie auf eine zusätzliche Hydroxylierung der Verbindung schließen lassen. Die Bildung des Lactons **246** konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Die Umsetzung des DHP **FLI-06** mit *meta*-Chlorperbenzoesäure<sup>[230]</sup> (*m*CPBA) zeigte ebenfalls eine unspezifische Oxidation wie beim Experiment mit Peressigsäure.

Auch die Umsetzung nach einem Bericht von Demir und Aybey<sup>[231]</sup> mit *m*CPBA in Anwesenheit von NaHCO<sub>3</sub> zeigte die bereits beobachtete unspezifische Oxidation von **FLI-06**.

Die angestrebte Ringerweiterung durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation konnte bei keinem Experiment nachvollzogen werden.

Die unzureichende Reaktivität der Oxime **239** und **243** in der Beckmann-Umlagerung bzw. von DHP **FLI-06** in der Baeyer-Villiger-Oxidation ist mit der konjugierten Stellung des Oxims zum DHP-Stickstoff erklärbar (Abbildung 163).



**Abbildung 163:** Vermutetes Gleichgewicht der Verbindungen **247** und **250**

Zunächst ist die Protonierung des Oxims **243** zu Verbindung **247** anzunehmen. Die Eliminierung von Wasser würde ein Nitrenium-Ion als hoch energetische Zwischenverbindung ergeben. Durch Umlagerung des, zur Hydroxygruppe *anti* stehenden, DHP-Rings wird die Bildung des Nitrens vermieden und die stabilere Verbindung **251** erhalten. Durch Addition von Wasser an Intermediat **251** würde das gewünschte Lactam **244** nach finaler Tautomerisierung resultieren.<sup>[232]</sup>

Oxim **243** konnte nach der Umsetzung zu Lactam **244** zum größten Teil isoliert werden. Daher ist davon auszugehen, dass das in diesem Fall möglicherweise stärker basische *N*-Atom des Oxims protoniert wird. Die resultierende Verbindung **248** kann durch die konjugierte Stellung zum DHP-Stickstoff das Tautomer **249** bilden. Dieses Intermediat **249** stünde dann im Gleichgewicht mit Verbindung **250**.

Der Grund für die geringe Reaktivität der Keto-Gruppe des DHP **FLI-06** wird dem der Beckmann-Umlagerung ähnlich sein. Durch Konjugation mit dem Enamin des DHP ist das Keton augenscheinlich so wenig elektrophil, dass keine nukleophile Addition der Persäure mehr erfolgt („vinyloges Amid“). Da auch die oxidativen Ringerweiterungen nicht zielführend waren, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Heterozyklisch anellierte Ringe sollten daher auf anderem Weg angegangen werden. Die Einführung von Heteroatomen in den Cyclohexanon-Grundkörper würde die Ausbildung neuer intermolekularer Wechselwirkungen ermöglichen. Um dies zu bewerkstelligen, wurde Dimedon (**61**) in der 4KR durch einen Heterozyklus substituiert. Heterozyklische Analoga zu Dimedon (**61**) sind z. B. Meldrumsäure (**192**) bzw. Barbitursäure (**193**). Somit wäre die Darstellung der DHP **251** durch die Umsetzung von Meldrumsäure (**192**) sowie die Synthese von DHP **252** durch Verwendung von Barbitursäure (**193**) in der 4KR denkbar (Abbildung 164).

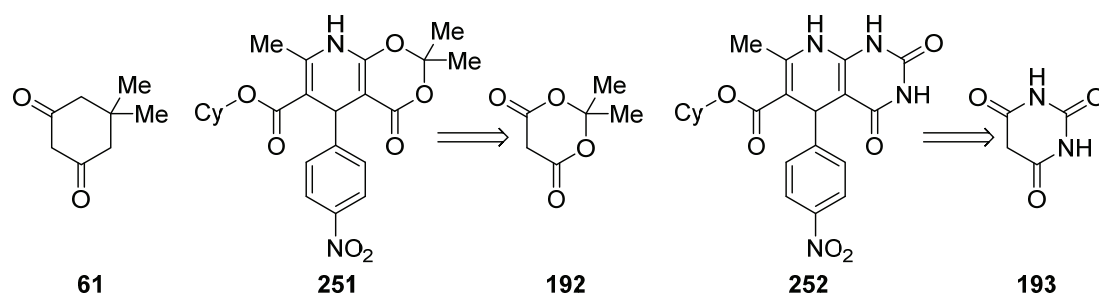


Abbildung 164: Geplante Darstellung der DHP **251** und **252** durch Substitution von Dimedon (**61**) in der 4KR

Die Darstellung von DHP **251** durch die 4KR von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Ammoniumacetat und Meldrumsäure (**192**) gelang jedoch weder bei Raumtemperatur noch unter Mikrowellenbedingungen.

Bei Verwendung von Meldrumsäure (**192**) ist bekannt, dass diese zwar eine Knoevenagel-Reaktion eingehen kann, allerdings ist bei der Umsetzung mit Aminen wie Ammoniak eine Ringöffnung zu 3-Amino-3-oxopropansäure (**252**) und Aceton (**253**) zu beobachten (Abbildung 165).<sup>[233],[234]</sup>

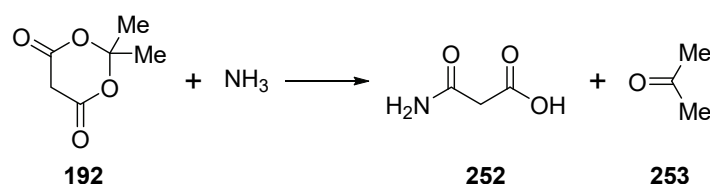


Abbildung 165: Ringöffnungsreaktion von Meldrumsäure (**192**) mit Ammoniak

Möglicherweise findet diese Ringöffnungsreaktion ebenfalls mit  $\text{NH}_4\text{OAc}$  während der DHP-Synthese statt, so dass Verbindung **251** nicht über die MKR darstellbar ist.

Die 4KR mit Barbitursäure (**193**) zur Darstellung von DHP **252** zeigte ebenfalls keinen Umsatz. Die geringe Reaktivität der Barbitursäure ( $\text{pKs} = 4.0^{[190]}$ ) lässt sich mit der Mesomeriestabilisierung des Anions erklären (Abbildung 166).<sup>[235]</sup>

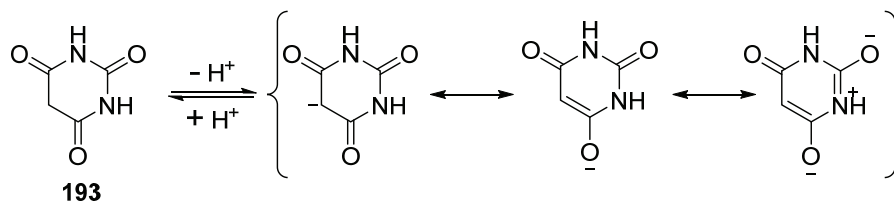


Abbildung 166: Barbitursäure (**193**) und mesomere Grenzstrukturen der deprotonierten Form<sup>[236]</sup>

Da die heterozyklischen Analoga von Dimedon (**61**) nicht zu den entsprechenden DHP umgesetzt werden konnten, wurde eine alternative Darstellung nach S. Kummar *et al.*<sup>[237]</sup> untersucht (Abbildung 167).

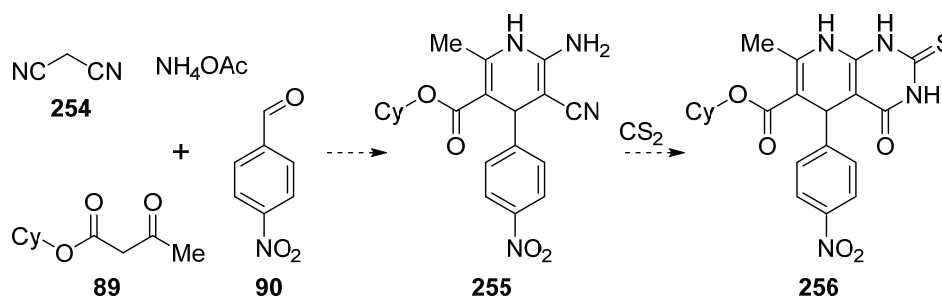


Abbildung 167: Geplante Synthese von DHP **256**

Bei dieser Synthesestrategie soll der Heterozyklus direkt am DHP-Ring aufgebaut werden. Zunächst soll dazu in einer 4KR mit Malononitril (**254**) DHP **255** dargestellt werden. Durch Umsetzung mit  $\text{CS}_2$  soll in einer Folgereaktion DHP **256** erhalten werden.

Die Darstellung des DHP **255** gelang bei Raumtemperatur in Methanol über 16 h durch Umsetzung von Malononitril (**254**), Ammoniumacetat, 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) mit einer Ausbeute von 89%.

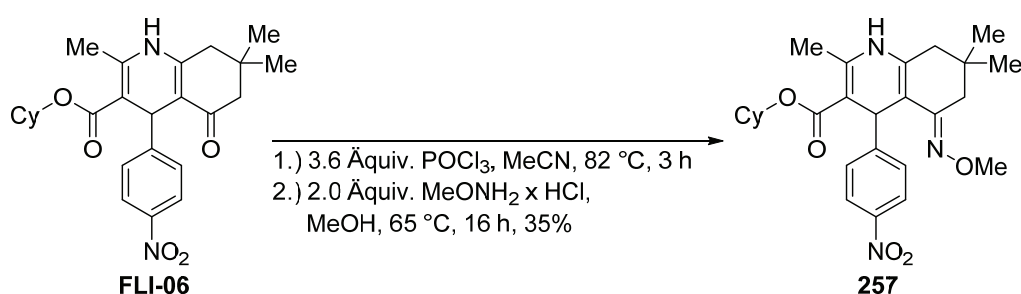
Die von S. Kummar *et al.*<sup>[237]</sup> beschriebene Folgereaktion mit  $\text{CS}_2$  bei Siedetemperatur führte jedoch zu einer Zersetzung des DHP. Durch Massenspektroskopie und NMR-Analyse des Reaktionsgemisches konnten weder die Ausgangsverbindung **255** noch das gewünschte DHP **256** nachgewiesen werden. Auch die Wiederholung des Experiments bei Raumtemperatur sowie Eisbadkühlung war nicht zielführend. Daher wurde auch diese Synthesestrategie nicht weiter verfolgt.



Da die Darstellung eines DHP mit einem heterozyklischen Derivat von Dimedon (**61**) weder durch Ringerweiterung noch durch Substitution von Dimedon (**61**) in der 4KR gelang, wurde das DHP-Grundgerüst von **FLI-06** für weitere Untersuchungen beibehalten.

Die erfolgreiche Umsetzung von **FLI-06** zu Oxim **239** belegte die Möglichkeit der Derivatisierung am Carbonylkohlenstoff. Durch strukturelle und elektronische Veränderungen kann die Rolle des Carbonyls in der Wirksamkeit der DHP weiter erforscht werden.

Analog zur Darstellung von Oxim **239** konnte die Synthese von alkylsubstituierten Oximen erfolgen (Abbildung 168).



**Abbildung 168:** Darstellung des DHP **257**

Im Experiment wurde DHP **FLI-06** zunächst mit Phosphorylchlorid in Acetonitril bei Siedetemperatur über 3 h und anschließend mit *O*-Methylhydroxylaminhydrochlorid in Methanol bei 65 °C über 16 h umgesetzt. DHP **257** wurde mit einer Ausbeute von 35% erhalten.

Die dargestellten Oxime zeigten jedoch keine phänotypische Notch-Inhibition (Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Biologische Aktivität der Oxime

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>245</b>	-	-	-	unspezifisch
<b>239</b>	27.6 ± 10.7	-	-	unspezifisch
<b>257</b>	25.5 ± 1.4	14.7 ± 6.4	-	unspezifisch

Die Vermutung, dass das vinyloge Amid als Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor fungiert, konnte daher nicht bestätigt werden. Auch die dargestellten Oxime **239** und **245** als *H*-Brückendonoren zeigten einen Verlust der selektiven Notch-Inhibierung nach dem **FLI-06**-Phänotyp. Da auch die *O*-alkylierte Verbindung **257** eine unselektive Bioaktivität aufwies, liegt die Vermutung nahe, dass das Carbonyl als vinyloges Amid rein elektronische Auswirkungen auf den DHP-Ring hat. Um diesen Sachverhalt zu untersuchen, sollte das vinyloge Amid in das vinyloge Thioamid **258** überführt werden (Abbildung 169).

Thiocarbonylverbindungen sind deutlich schlechtere *H*-Brückenakzeptoren als vergleichbare Carbonylverbindungen. Durch die Größe des Schwefelatoms und dessen diffusen Orbitale werden nur schwache *H*-Brücken ausgebildet.<sup>[75],[238]</sup> Sollte also das Carbonyl Teil einer intermolekularen *H*-Brücke sein, wäre durch den Transfer zum Thioketon eine signifikante Abnahme der Wirksamkeit des DHP zu erwarten.

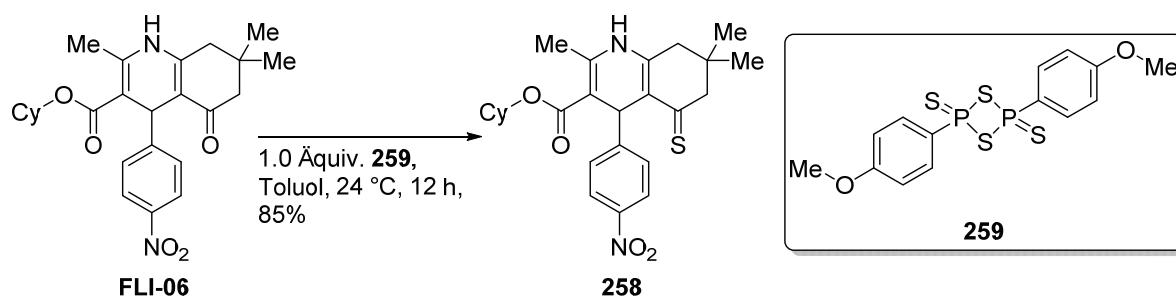


Abbildung 169: Darstellung des DHP **258**

Die Substitution des Sauerstoffs durch Schwefel erfolgte durch Umsetzung mit Lawessons Reagenz (**259**) in Toluol bei Raumtemperatur über 12 h mit 85% Ausbeute.

Diese Reaktion wurde von Gestwicki *et al.*<sup>[207]</sup> bei ähnlichen DHP als selektive Transferierung zum Thionoester beschrieben. Allerdings konnte durch Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der DHP **FLI-06** und **258** eindeutig nachgewiesen werden, dass der Cyclohexylester (166 ppm) erhalten blieb. Die Ketogruppe (195 ppm) dahingegen wurde zum Thioketon (226 ppm) umgesetzt (rot) (Abbildung 170).

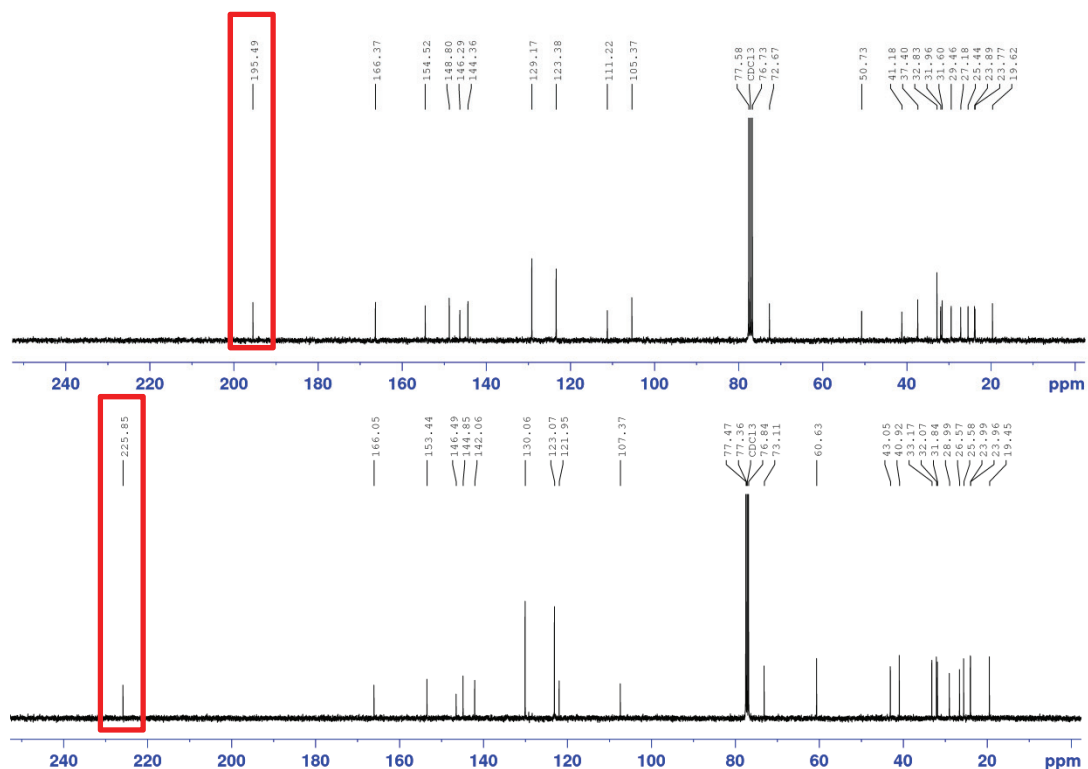


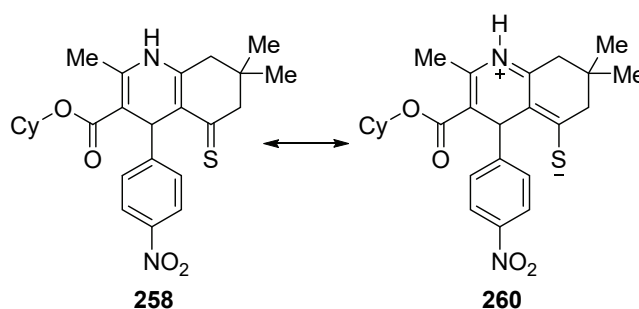
Abbildung 170: Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der DHP **FLI-06** (oben) und **258** (unten)

DHP **258** wies eine ähnliche biologische Aktivität wie DHP **FLI-06** auf (Tabelle 26).

Tabelle 26: Biologische Aktivität der DHP **FLI-06** und **258**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>258</b>	5.1 ± 4.4	11.1 ± 1.3	2.5 ± 1.4	<b>FLI-06</b>

Die leicht geringere biologische Aktivität von DHP **258** lässt darauf schließen, dass am Sauerstoff-Atom des vinylogenen Amids möglicherweise keine *H*-Brückenbindungen ausgebildet werden. Die geringe Veränderung in der Wirksamkeit weist auf einen untergeordneten Effekt hin. Die *N-H*-Azidität wird durch den elektronenziehenden Charakter des Carbonyls verstärkt. Durch eine erhöhte Polarisierung der *N-H*-Bindung können stärkere *H*-Brückenbindungen ausgebildet werden. Der elektronenziehende Einfluss des Thioketons verstärkt sich durch das geringe Vermögen des Schwefels, stabile p-p- $\pi$ -Bindungen auszubilden.<sup>[239]</sup> Daher kommt der Resonanzstruktur **260** größeres Gewicht zu (Abbildung 171).



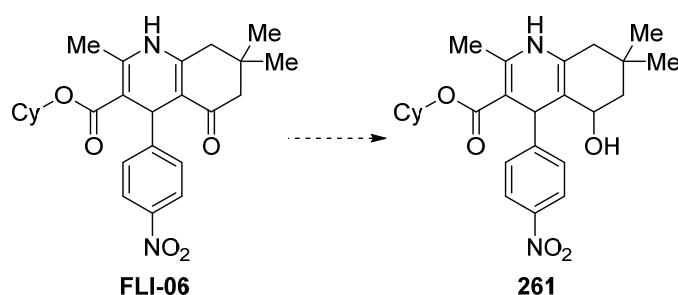
**Abbildung 171:** DHP **258** und dessen Resonanzstruktur **260**

Obwohl eine höhere Bioaktivität von DHP **258** vermutet werden könnte, wurde eine geringere inhibierende Wirkung beobachtet. Dies könnte durch die negative Ladung oder das erhöhte Volumen des Schwefel-Atoms in Verbindung **260** und damit resultierenden repulsiven Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche begründet werden.

Die bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die polarisierte *N-H*-Bindung durch die vinyloge Stellung zum Carbonyl ein wichtiges Strukturmerkmal für die biologische Aktivität von DHP **FLI-06** ist.

Um diese Theorie zu bekräftigen, sollte untersucht werden, ob eine Veränderung des elektronischen Charakters Auswirkungen auf die biologische Aktivität des DHP hat. Dies könnte durch Reduktion der Carbonylfunktion zum Alkohol erreicht werden. Dies sollte die Polarisierung der *N-H*-Bindung deutlich schwächen.

Die Darstellung des DHP **261** sollte durch regioselektive Reduktion von **FLI-06** erfolgen (Abbildung 172).



**Abbildung 172:** Geplante Darstellung des DHP **261**

Zur Ermittlung eines geeigneten Reduktionsmittels wurde DHP **FLI-06** mit verschiedenen Hydridendonoren umgesetzt (Tabelle 27). Die Experimente verliefen parallel in THF bei Raumtemperatur über 1 h.

**Tabelle 27:** Experimente zur Reduktion von DHP **FLI-06**

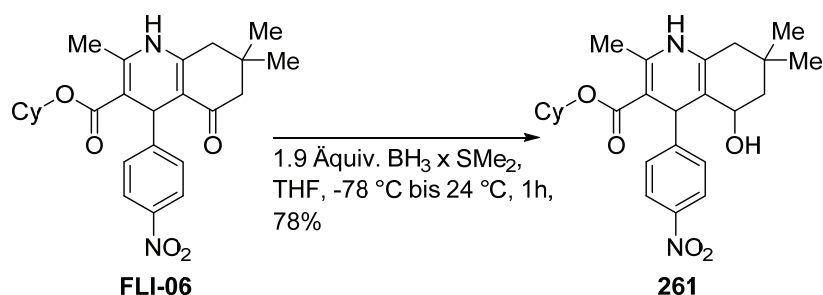
Reduktionsmittel	Äquiv.	Produkt
NaBH <sub>4</sub>	1	-
LiAlH <sub>4</sub>	1	-
NaBH <sub>3</sub> CN	1	-
Superhydrid	1	-
Catecholboran	1	-
DIBAL-H	1	<b>261</b>
BH <sub>3</sub> x SMe <sub>2</sub>	1	<b>261</b>

Die Umsetzung mit NaBH<sub>4</sub> zeigte keinen Erfolg, und DHP **FLI-06** konnte reisoliert werden. Auch die Verwendung von LiAlH<sub>4</sub> ergab nicht die gewünschte Reduktion. Bei der Umsetzung von DHP **FLI-06** mit 1 Äquiv. NaBH<sub>3</sub>CN wurde ebenfalls keine Reduktion beobachtet. DHP **FLI-06** konnte aus der Umsetzung mit Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) unverändert reisoliert werden. Ebenso konnte kein Umsatz bei dem Experiment mit Catecholboran erzielt werden.

Die Darstellung von DHP **261** gelang bei äquimolarer Umsetzung von DHP **FLI-06** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H). Bei der Verwendung von BH<sub>3</sub> x SMe<sub>2</sub> zeigte sich ebenfalls eine selektive Umsetzung zu DHP **261**.

Die Ergebnisse der Reduktion lassen vermuten, dass die basischen Hydride DHP **FLI-06** zunächst deprotonieren. Durch die Mesomeriestabilisierung der negativen Ladung entlang des vinylogenen Amids, ist die Reaktivität des deprotonierten DHP gegenüber einem nukleophilen Angriff deutlich gesenkt.

Boran und DIBAL-H hingegen wirken als Lewis-Säuren und koordinieren an den Sauerstoff der Carbonylfunktion. Dadurch wird das Carbonyl aktiviert, und die Reduktion zum Alkohol gelingt. Die Wiederholung des Experiments mit BH<sub>3</sub> x SMe<sub>2</sub> in präparativem Maßstab ergab DHP **261** mit einer Ausbeute von 78% (Abbildung 173).



**Abbildung 173:** Darstellung des DHP **261**

Da bei der Reduktion der Ketogruppe ein weiteres stereogenes Zentrum gebildet wird, sind bei der Darstellung von Alkohol **261** vier Diastereomere zu erwarten (Abbildung 174).

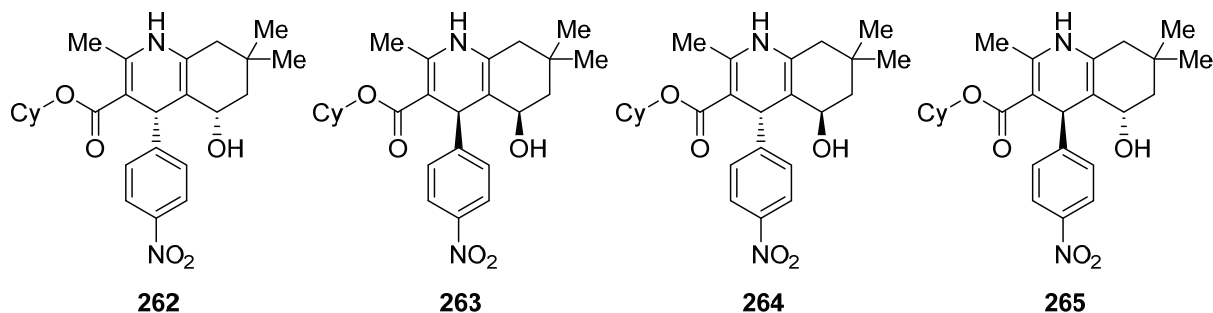


Abbildung 174: Denkbare Diastereomere des Alkohols **261**

Bei den gewählten Reaktionsbedingungen sind die 1,3-*syn*-ständigen Verbindungen **262** und **263** bevorzugt zu erwarten, auch wenn die Reduktion mit  $\text{BH}_3 \times \text{SMe}_2$  oft nur wenig stereoselektiv ist.<sup>[240],[241]</sup>

Das Verhältnis der Diastereomere des Alkohols **261** wurde mittels  $^1\text{H}$ -NMR zu etwa  $dr = 3:1$  ermittelt (Abbildung 175).

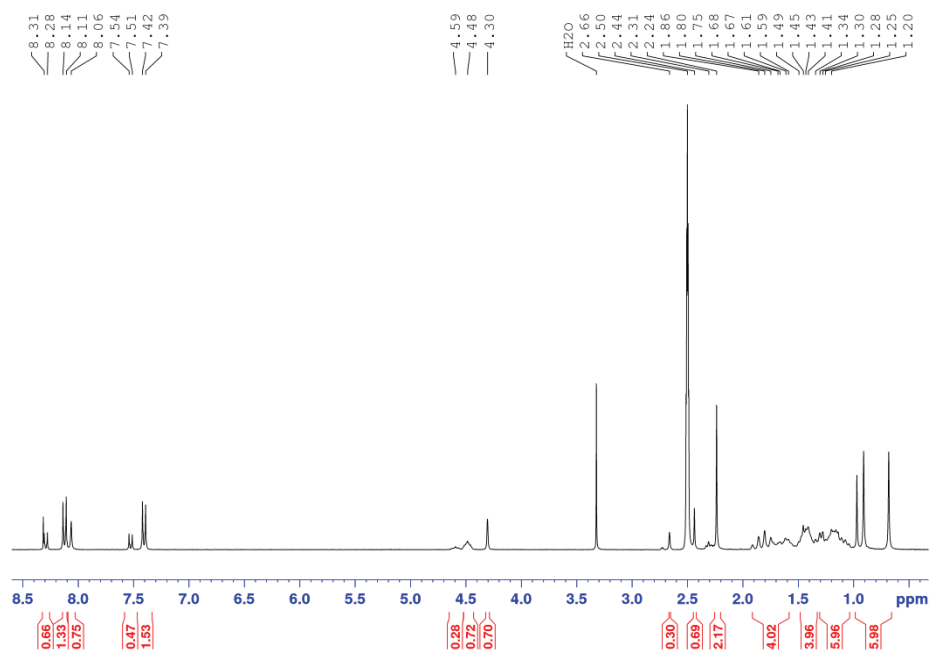


Abbildung 175:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **261** in DMSO

Da es nicht gelang, die Diastereomere präparativ zu trennen, wurde Alkohol **261** als Gemisch der Diastereomere auf dessen biologische Aktivität untersucht (Tabelle 28).

**Tabelle 28:** Biologische Aktivitäten der DHP **FLI-06** und **261**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>261</b>	20.0 ± 4.5	-	-	<b>FLI-06</b>

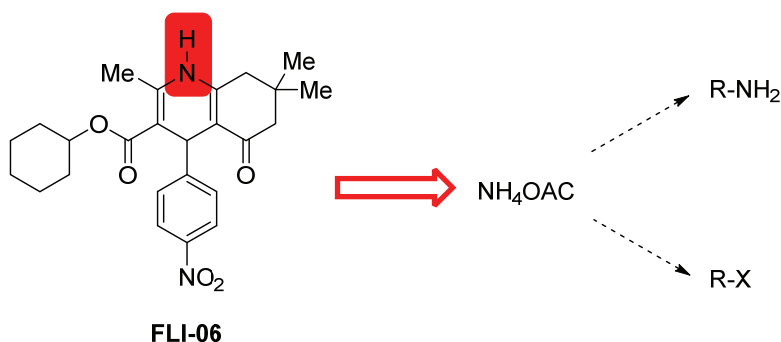
Alkohol **261** zeigte zwar eine deutlich geringere biologische Aktivität als **FLI-06**, jedoch blieb die phänotypische Notch-Inhibition erhalten. Die Interaktion mit einer hypothetischen Bindetasche nimmt mit der Polarisierung der *N-H*-Bindung zu. Da die Azidität der *N-H*-Gruppe durch die fehlende Konjugation mit dem Carbonyl deutlich abnimmt, würde so auch die intermolekulare *H*-Brückenbindung geschwächt. Es liegt daher nahe zu vermuten, dass das vinyloge Amid ein wichtiger Wasserstoffbrückendonator ist.

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass die *C7*-gebundene Dimethylgruppe essenziell für die Targetspezifität der DHP ist. Lediglich bei der Substitution mit spiro-gebundenem Cyclobutan konnte die Targetspezifität erhalten werden. Andere Derivatisierungen der *C7*-Position führten zu einer deutlichen Abnahme der Wirksamkeit und Targetspezifität. Ein Verlust der geminalen Methylgruppen konnte nicht durch eine Ringerweiterung kompensiert werden.

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Carbonylfunktion wahrscheinlich nicht als Wasserstoffbrückenbindungs-Akzeptor fungiert, sondern eine Polarisierung der *N-H*-Bindung bewirkt. Eine Veränderung der elektronischen Struktur führte zu einer deutlichen Abnahme der Wirksamkeit des DHP. Die Substitution zum Thioketon war möglich. Die Ketogruppe in DHP **FLI-06** ist daher indirekt für die Wirksamkeit des DHP entscheidend.

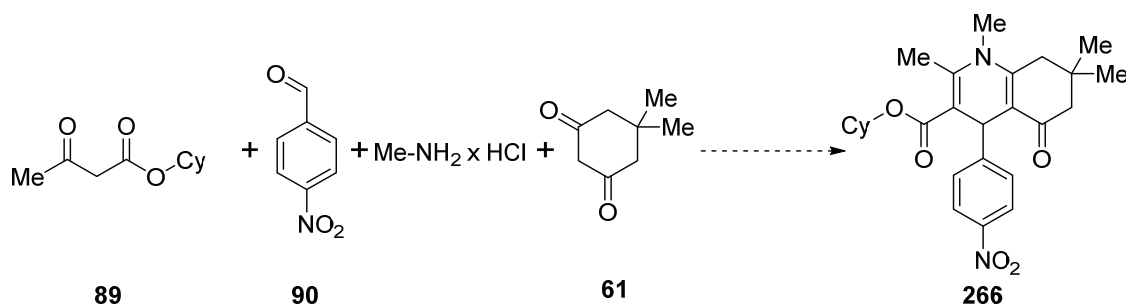
### 2.3.3. Bioaktivität der Dihydropyridine mit Variationen am *N*-Atom

Durch die Substitution des *N*-gebundenen Protons soll überprüft werden, ob die hier vermutete intramolekulare *H*-Brückenbindung essenziell für die Wirksamkeit des DHP ist. Diese Derivatisierung kann auf zwei Arten erfolgen. Entweder wird Ammoniumacetat als Aminquelle in der 4KR gegen primäre Amine ausgetauscht, oder es muss eine Funktionalisierung am DHP durch Alkylierungsmittel (R-X) erfolgen (Abbildung 176).



**Abbildung 176:** Geplante Strukturvariationen am DHP-*N*

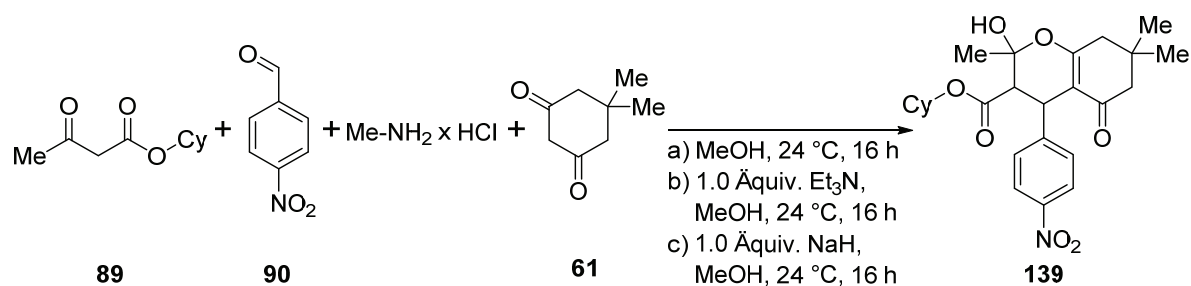
Eine Methylierung des DHP-*N* würde nur eine geringe Zunahme des Raumbedarfs am Stickstoff bewirken und zugleich die aktive Ausbildung einer *H*-Brücke vermeiden. Zunächst wurde die Umsetzung des Methylammoniumchlorids in der 4KR zu DHP **266** untersucht (Abbildung 177).



**Abbildung 177:** Geplante Darstellung des DHP **266** durch eine 4KR

Beim Experiment mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Methylammoniumchlorid und Dimedon (**61**) in Methanol wurde bei Raumtemperatur [a] mittels LC-MS nur die Bildung von Dihydropyran **139** beobachtet (Abbildung 178).

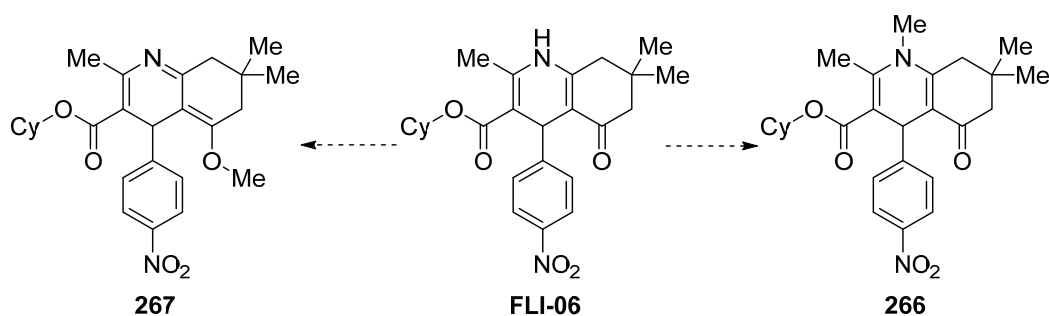




**Abbildung 178:** Die 4KR mit Methylammoniumchlorid ergab stets Dihydropyran **139**.

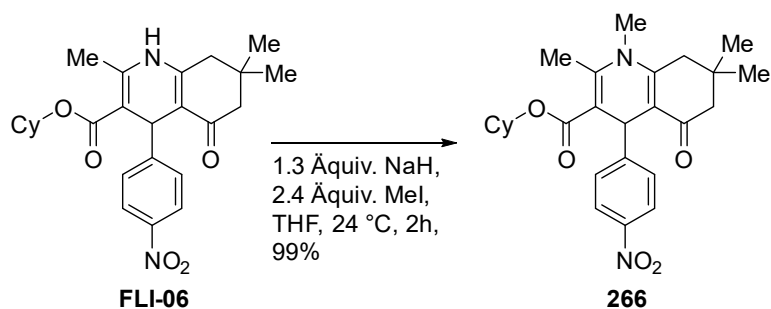
Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich Methylammoniumchlorid unzureichend in Methanol löste und deshalb eine Verwendung in der 4KR nicht zielführend ist. Deshalb wurde in der Wiederholung des Experiments [b)] Methylammoniumchlorid zuvor mit  $\text{Et}_3\text{N}$  umgesetzt, um das primäre Amin in eine besser lösliche Form zu überführen. In der Folgereaktion konnte jedoch erneut nur eine direkte Umsetzung zum Dihydropyran **139** nachvollzogen werden. Auch die Deprotonierung von Methylammoniumchlorid mit NaH vor der Umsetzung in der 4KR [c)] ergab ausschließlich Dihydropyran **139**.

Da eine Derivatisierung des DHP über eine 4KR nicht zugänglich war, sollte diese durch Methylierung des DHP-*N* erfolgen. Weil vor der Alkylierung des DHP-*N* dessen Deprotonierung erfolgen muss, wären aufgrund der Konjugation des vinylogenen Amids zwei regioisomere Alkylierungsprodukte denkbar (Abbildung 179). Neben der gewünschten *N*-Alkylierung zu DHP **266** könnte nach Deprotonierung des DHP-*N* auch eine *O*-Alkylierung zu Verbindung **267** erfolgen.



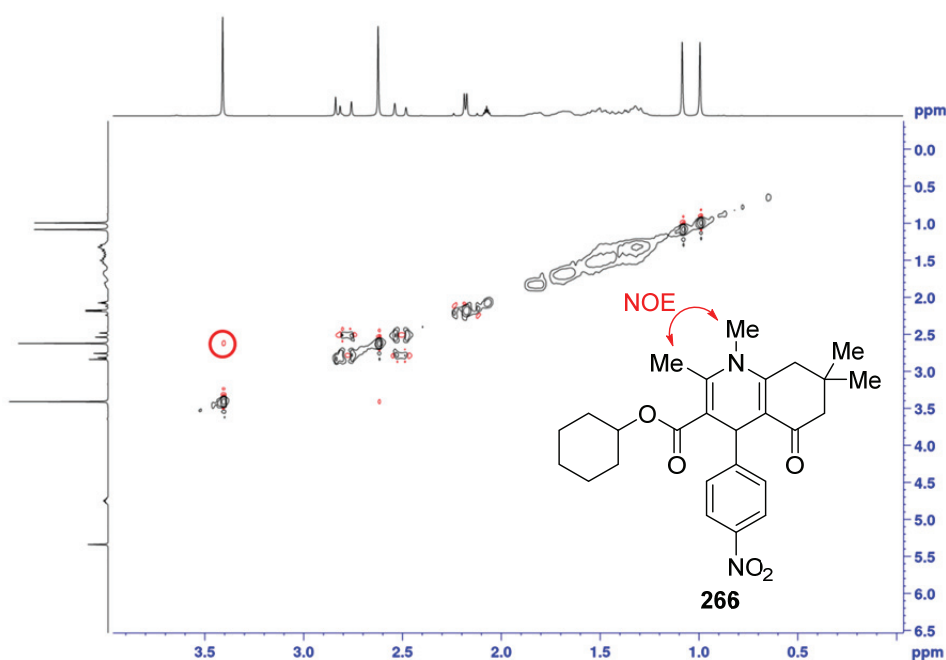
**Abbildung 179:** Durch die Alkylierung von **FLI-06** können die zwei Isomere **266** und **267** entstehen.

DHP **FLI-06** wurde mit NaH in THF suspendiert und mit Methyljodid bei Raumtemperatur über 2 h umgesetzt. Dabei wurde DHP **266** in quantitativer Ausbeute erhalten (Abbildung 180).



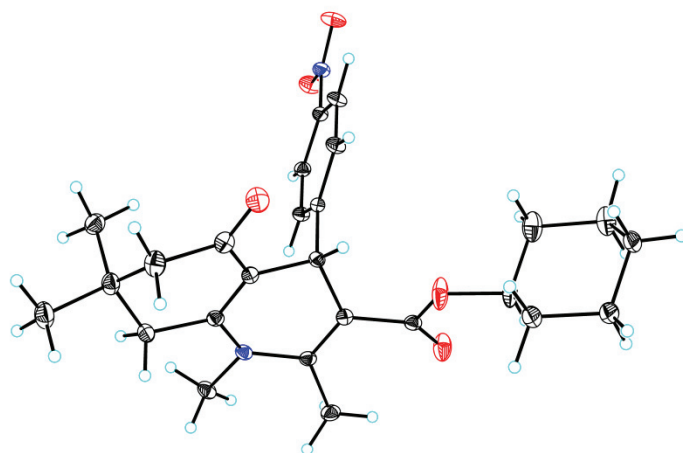
**Abbildung 180:** Darstellung von DHP **266**

Die Struktur von DHP **266** wurde durch NMR-Experimente untersucht (Abbildung 181).



**Abbildung 181:** Kreuzsignale der *N*-Methylgruppe im NOESY-Spektrum von DHP **266**

Durch NOE-Experimente konnten Wechselwirkungen zwischen der neu eingeführten Methylgruppe mit der des  $\beta$ -Ketoester-Anteils nachvollzogen werden. Im Anschluss konnte die Struktur von DHP **266** durch Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden (Abbildung 182).

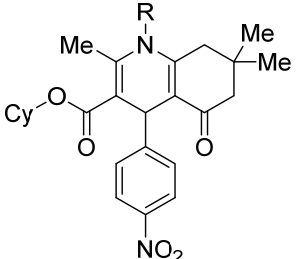


**Abbildung 182:** Struktur des DHP **266** im Kristall

Somit wurde die regioselektive Alkylierung des DHP-*N* belegt.

Weitere *N*-Funktionalisierungen durch Substitution von Ammoniumacetat in der 4KR wurden untersucht (Tabelle 29).

**Tabelle 29:** Ergebnisse der Umsetzung primärer Amine in der 4KR

	DHP	R	T [°C]	Ausbeute
	<b>268</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	24	13% <b>139</b>
	<b>268</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	80	39% <b>268</b>
	<b>269</b>	CH <sub>2</sub> COOH	24	26% <b>139</b>
	<b>269</b>	CH <sub>2</sub> COOH	120	25% <b>139</b>

Die Umsetzung von Ethanolamin in der 4KR erfolgte in einem Gemisch aus Acetonitril und Methanol bei Raumtemperatur. Es konnte lediglich Dihydropyran **139** mit 13% Ausbeute isoliert werden. Die Umsetzung bei Siedetemperatur ergab das gewünschte DHP **268** mit 39% Ausbeute.

Bei der Umsetzung der Aminosäure Glycin in der 4KR zu DHP **269** in Methanol bei Raumtemperatur konnte Dihydropyran **139** mit 26% Ausbeute als einziges Produkt isoliert werden. Auch die Wiederholung des Experiments in der Mikrowelle ergab ausschließlich Dihydropyran **139** mit 25% Ausbeute.

Dies zeigte, dass die Umsetzung primärer Amine in der 4KR selbst bei Mikrowellenbedingungen nur selten das gewünschte DHP ergibt. Die Umsetzung des DHP

mit Alkylierungsreagenzien erscheint daher als eine gute Alternative zur Derivatisierung des DHP-*N*.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität zeigte bei den untersuchten Konzentrationen der DHP mit *N*-Alkylsubstituent keine Inhibition des Notch-Signalwegs mit dem **FLI-06**-Phänotyp (Tabelle 30).

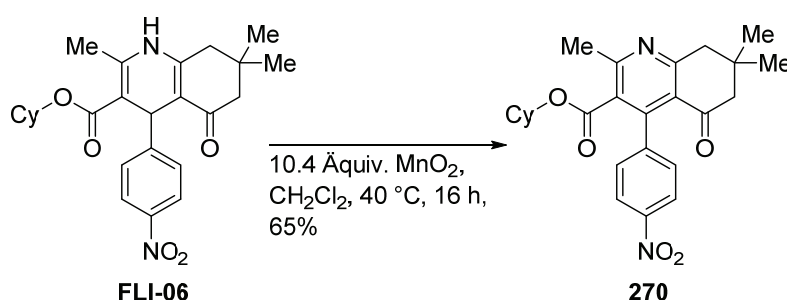
**Tabelle 30:** Biologische Aktivitäten der *N*-Alkylderivate

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>266</b>	> 100	-	-	γ-Sekretase
<b>268</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Die nahezu fehlende Aktivität der DHP **266** und **268** korreliert mit der Vermutung, dass die Wirksamkeit des DHP von einer polarisierten *N*-*H*-Bindung zur Ausbildung von *H*-Brücken mit der hypothetischen Bindetasche abhängt.

Durch die endständige Alkoholfunktion von DHP **268** sollte jedoch die Befähigung, eine *H*-Brücke auszubilden, erhalten bleiben. Die drastische Abnahme der biologischen Aktivität kann aber auch auf die Zunahme des räumlichen Anspruchs des DHP **268** zurückzuführen sein. Es ist denkbar, dass eine Derivatisierung am DHP-*N* zu repulsiven Wechselwirkungen führt.

Um die Notwendigkeit der ausgebildeten *H*-Brücken zu belegen, sollte DHP **FLI-06** zum Pyridin **270** oxidiert werden (Abbildung 183).



**Abbildung 183:** Oxidation von DHP **FLI-06** zu Pyridin **270**

Die Oxidation<sup>[76]</sup> von **FLI-06** wurde in Dichlormethan mit Braunstein bei Siedetemperatur durchgeführt. Nach 16 h wurde Pyridin **270** mit einer Ausbeute von 65% isoliert.

Die Untersuchung der biologischen Aktivität des Pyridins zeigte eine auf der Inhibierung von γ-Sekretase beruhende Modulation des Notch-Signalwegs (Tabelle 31).

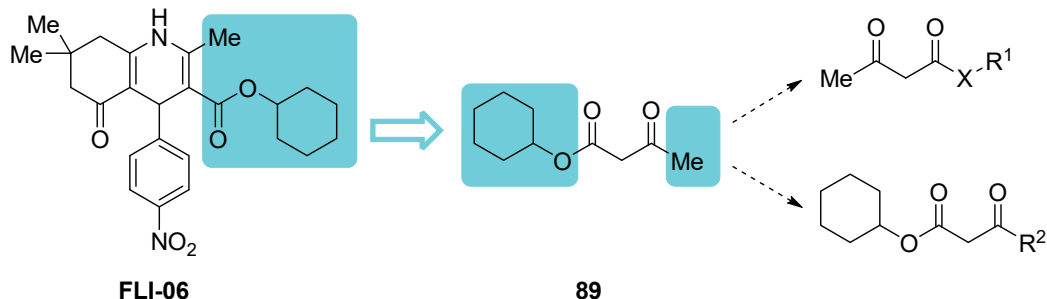
**Tabelle 31:** Biologische Aktivität von Pyridin **269**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>270</b>	12 ± 2	-	-	γ-Sekretase

Dieses Ergebnis deckt sich mit der bisherigen Vermutung, dass die Ausbildung von *H*-Brücken durch die *N-H*-Bindung für die Targetspezifität der untersuchten Verbindungen von großer Bedeutung ist. Daher erscheint die freie *N-H*-Gruppe als Wasserstoffbrückendonator für die Wirksamkeit der DHP zwingend.

#### 2.3.4. Bioaktivität der Dihydropyridine aus variierenden $\beta$ -Ketoester-Komponenten

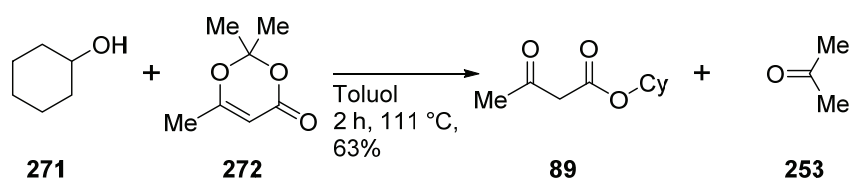
Die Derivatisierung des  $\beta$ -Ketoesteranteils von DHP **FLI-06** kann an zwei Positionen erfolgen (Abbildung 184).



**Abbildung 184:** Der  $\beta$ -Ketoester **89** kann an zwei Positionen derivatisiert werden.

Einerseits ist die Substitution des Carboxylats möglich. Lineare, verzweigte und zyklische Ester verschiedener Größe sollten untersucht werden, sowie auch analoge Amide und Anilide. Andererseits ist eine Modifikation der endständigen Methylfunktion des  $\beta$ -Ketoesters denkbar, um an dieser Position Wechselwirkungen zu untersuchen. Eine Derivatisierung der  $\alpha$ -Position des  $\beta$ -Ketoesters ist wegen der Kondensationsreaktion mit dem Aldehyd nicht möglich.

Die Darstellung der nötigen  $\beta$ -Ketoester erfolgte allgemein nach einer Synthesevorschrift von Clemens *et al.*<sup>[242]</sup> (Abbildung 185).



**Abbildung 185:** Darstellung von  $\beta$ -Ketoester **89**

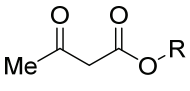
Für die Synthese von DHP **FLI-06** wurde  $\beta$ -Ketoester **89** durch die Umsetzung von Cyclohexanol (**271**) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) in Toluol bei Siedetemperatur über 2 h mit einer Ausbeute von 63% dargestellt. Diese einfache Synthese ermöglichte den Zugang zu einer Vielfalt von  $\beta$ -Ketoestern und  $\beta$ -Ketoamiden als Bausteine der 4KR.

### 2.3.4.1. Varianten des Carboxylsubstituenten

#### 2.3.4.1.1. Lineare und verzweigte Ester

Um die biologische Aktivität der Derivate des DHP **FLI-06** mit linearen und verzweigten Estern zu untersuchen, wurden die entsprechenden Alkohole mit Dioxan **272** zu den  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt (Tabelle 32). Die Umsetzung der linearen und verzweigten Alkohole erfolgte analog der Synthese von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**).

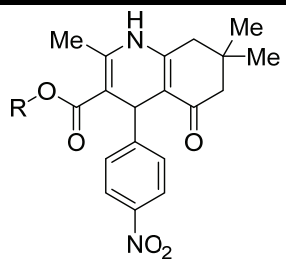
**Tabelle 32:** Ergebnisse der  $\beta$ -Ketoester-Synthese

	$\beta$ -Ketoester	R	Ausbeute
	<b>273</b>	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	42%
	<b>274</b>	$(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	50%
	<b>275</b>	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	54%
	<b>276</b>	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	60%

$\beta$ -Ketoester **273** wurde durch die Umsetzung von Octanol mit Dioxan **272** mit 42% Ausbeute erhalten. Die Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **274** mit Decylester gelang mit 50% Ausbeute. Die Darstellung des 2-Methoxyethoxyethylesters **275** erfolgte mit 54% Ausbeute. Die Umsetzung von Dioxan **272** mit Neopentanol ergab  $\beta$ -Ketoester **276** mit 60% Ausbeute.

Die dargestellten  $\beta$ -Ketoester wurden anschließend bei Raumtemperatur in Methanol mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**), Ammoniumacetat und 5 mol%  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  zu den entsprechenden DHP weiter umgesetzt (Tabelle 33).

**Tabelle 33:** Ergebnisse der DHP-Synthesen mit linearen  $\beta$ -Ketoestern

	DHP	R	Ausbeute
	<b>277</b>	Et	59%
	<b>278</b>	$(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	5%
	<b>279</b>	$(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$	14%
	<b>280</b>	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	52%
	<b>281</b>	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	56%

DHP **277** wurde durch Verwendung von 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) in der 4KR mit 59% Ausbeute erhalten. Die Synthese von DHP **278** gelang mit 5% Ausbeute unter Verwendung von  $\beta$ -Ketoester **274** in der 4KR. Die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **275** in der DHP-Synthese ergab Verbindung **280** mit 52% Ausbeute. DHP **281** wurde durch Verwendung des Neopentylesters **276** in der 4KR mit 56% Ausbeute isoliert.

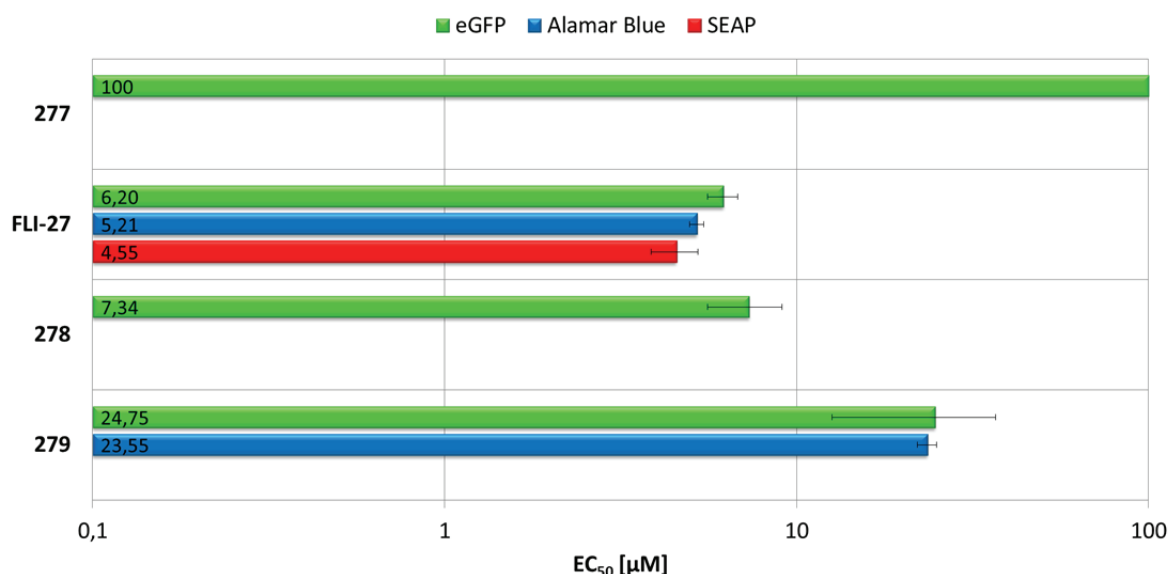
Bei der Untersuchung der biologischen Aktivität der DHP mit linearen und verzweigten Estern wurden die DHP mit Pentylester **FLI-27**<sup>[76]</sup> sowie Isopropylester **FLI-24**<sup>[76]</sup>, die bereits vor dieser Arbeit dargestellt wurden, zur Ergänzung der homologen Reihe mit aufgeführt (Tabelle 34).

**Tabelle 34:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>277</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>FLI-27</b>	6.2 ± 0.6	5.2 ± 0.2	4.6 ± 0.7	<b>FLI-06</b>
<b>278</b>	7.3 ± 1.8	-	-	γ-Sekretase
<b>279</b>	24.8 ± 12.1	23.6 ± 1.5	-	unspezifisch
<b>280</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>FLI-24</b>	24.0 ± 28+0	20.8 ± 1.5	-	<b>FLI-06</b>
<b>281</b>	5.8 ± 1.2	3.7 ± 0.7	2.5 ± 0.7	<b>FLI-06</b>

Beim Ethylester **277** konnte zunächst keine wesentliche biologische Aktivität festgestellt werden. Pentylester **FLI-27** dagegen zeigte den Phänotyp einer Notch-Signalweg-Inhibition. Bei einer weiteren Verlängerung der Alkylkette zu Octylester **278** konnte ein Wechsel des Phänotyps zur γ-Sekretase-Inhibition beobachtet werden. Bei Decylester **279** war keine signifikante biologische Aktivität mehr festzustellen.

Der Vergleich der DHP mit unterschiedlich langem linearen Ester lässt eine Abhängigkeit der Wirksamkeit der DHP von der Kettenlänge vermuten (Abbildung 186).



**Abbildung 186:** Biologische Aktivitäten der DHP mit linearem Ester



Durch die Zunahme der Kettenlänge des Esters nahm die Löslichkeit des DHP in Wasser ab. Es ist daher möglich, dass ein sehr lipophiles DHP lange in der Zellmembran verweilt. Somit wäre eine Inhibition der  $\gamma$ -Sekretase aufgrund der zellulären Verteilung des DHP erklärbar. Es wurde daher untersucht, ob eine verbesserte Löslichkeit des DHP die Targetselektivität beeinflusst.

Eine dem DHP **278** vergleichbare Kettenlänge zeigte Verbindung **280** mit 2-(2-Methoxyethoxy)ethylester. Durch die zusätzlichen freien Elektronenpaare des Sauerstoffs können weitere *H*-Brücken ausgebildet werden. Somit steigt die Hydrophilie des DHP **280**. Allerdings zeigte Verbindung **280** keine biologische Wirksamkeit.

Aus diesen Beobachtungen kann geschlossen werden, dass die hypothetische Bindetasche keine große Variation des Esters erlaubt. Lineare Ester erreichen nicht die Wirksamkeit von DHP **FLI-06**. Dies wies auf eine Abnahme ausgebildeter hydrophober Wechselwirkungen und eine eher sphärische hypothetische Bindetasche hin.

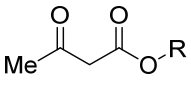
DHP **FLI-24** mit Isopropylester zeigte eine deutliche Wirksamkeitssteigerung gegenüber dem DHP **277** mit unverzweigtem Ethylester. Die Wirksamkeit auf den Notch-Signalweg konnte bei DHP **281** mit Neopentylester weiter gesteigert werden.

Wirksamkeit und Targetselektivität waren eindeutig von Kettenlänge und Verzweigungsgrad der Ester abhängig. Verzweigte Ester zeigten eine höhere biologische Aktivität als lineare. Dies lässt darauf schließen, dass die Quantität der hydrophoben Wechselwirkungen für die biologische Aktivität bestimmend ist. Allerdings reichte auch die Aktivität der verzweigten Ester nicht an die Wirksamkeit von DHP **FLI-06** heran. Zyklische Ester erscheinen vorteilhaft.

#### 2.3.4.1.2. Zyklische Ester

Da sich der Cyclohexylester des DHP **FLI-06** aktiver als lineare und verzweigte Derivate erwies, sollte die Beschaffenheit der Bindetasche in diesem Bereich durch Variation der Ringgröße erkundet werden. Dazu wurden zunächst die verschiedenen zyklischen  $\beta$ -Ketoester durch die Umsetzung der entsprechenden Alkohole mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) in Toluol bei Siedetemperatur über 2 h dargestellt (Tabelle 35).

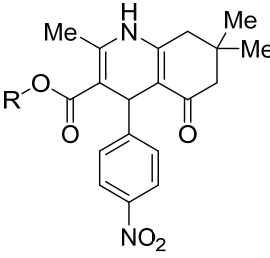
**Tabelle 35:** Darstellung der  $\beta$ -Ketoester mit zyklischen Alkoholen

	$\beta$ -Ketoester	R	Ausbeute
	<b>282</b>	Cyclopentyl	43%
	<b>89</b>	Cyclohexyl	63%
	<b>283</b>	Cycloheptyl	93%
	<b>284</b>	Cyclooctyl	72%
	<b>285</b>	Adamantyl	23%
	<b>286</b>	Phenyl	27%

3-Oxobuttersäurecyclopentylester (**282**) wurde mit 43% Ausbeute erhalten. Die bereits zuvor beschriebene Synthese von  $\beta$ -Ketoester **89** erfolgte mit 63% Ausbeute. Die Darstellung des Cycloheptylesters **283** gelang mit 93% Ausbeute. Die Umsetzung von Cyclooctyl zum  $\beta$ -Ketoester ergab Verbindung **284** mit 72% Ausbeute. Der Adamantyl- $\beta$ -Ketoester **285** wurde mit 23% Ausbeute isoliert. Der aromatische  $\beta$ -Ketoester **286** wurde durch Umsetzung von Phenol mit Dioxin **272** mit 27% Ausbeute dargestellt.

Die zyklischen  $\beta$ -Ketoester wurden im Anschluss in der Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten 4KR bei Raumtemperatur zu den entsprechenden DHP umgesetzt (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Darstellung der DHP mit zyklischen Estern

	DHP	R	Ausbeute
	<b>287</b>	Cyclopentyl	30%
	<b>FLI-06</b>	Cyclohexyl	36%
	<b>288</b>	Cycloheptyl	19%
	<b>289</b>	Cyclooctyl	54%
	<b>290</b>	Adamantyl	52%
	<b>291</b>	Phenyl	11%

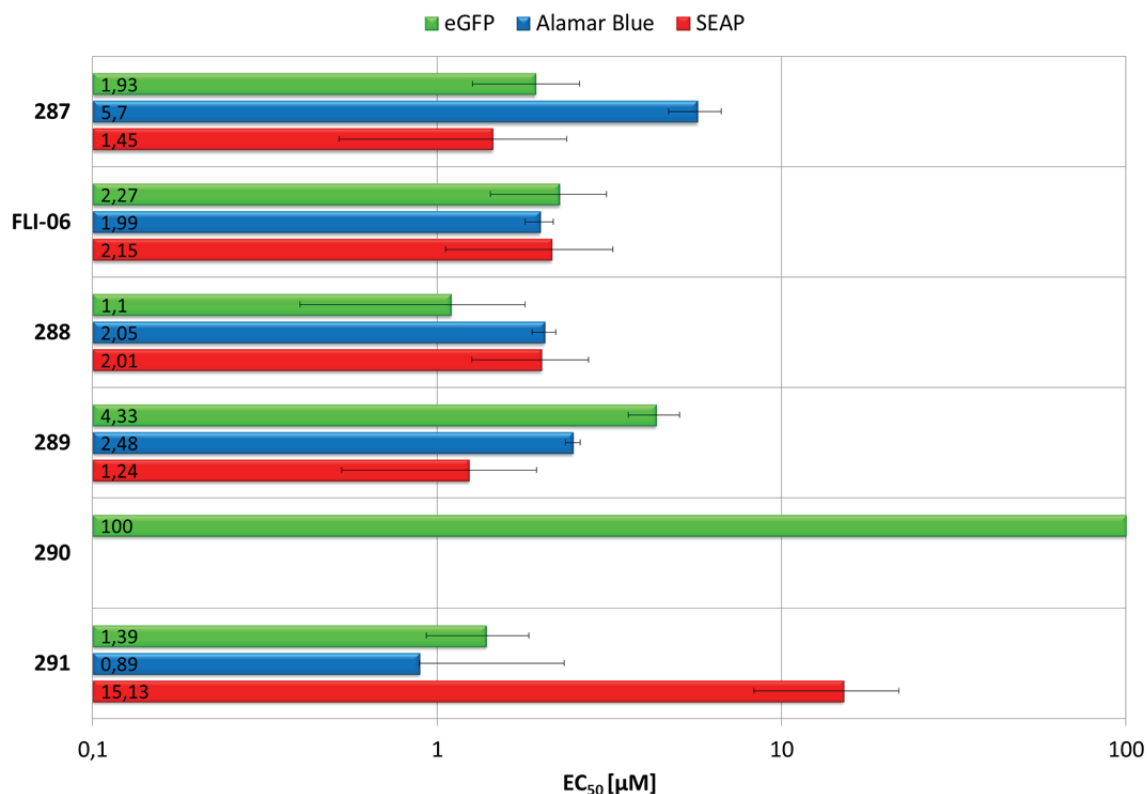
DHP **287** wurde durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **282** in der 4KR mit 30% Ausbeute erhalten. DHP **FLI-06** wurde, wie bereits zuvor beschrieben, mit 26% Ausbeute isoliert. Durch Umsetzung des Cycloheptyl- $\beta$ -Ketoesters **283** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat wurde DHP **288** mit 19% Ausbeute erhalten. Mit  $\beta$ -Ketoester **284** wurde DHP **289** mit Cyclooctylester in einer Ausbeute von 54% synthetisiert. Durch die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **285** wurde DHP **290** mit Adamantylester in 52% Ausbeute dargestellt. Die Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **286** in der 4KR ergab DHP **291** mit 11% Ausbeute.

Die dargestellten DHP wurden auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht (Tabelle 37)

**Tabelle 37:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>287</b>	1.9 ± 0.7	5.7 ± 1.0	1.4 ± 0.9	<b>FLI-06</b>
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>288</b>	1.1 ± 0.7	2.1 ± 0.2	2.0 ± 0.8	<b>FLI-06</b>
<b>289</b>	4.3 ± 0.7	2.5 ± 0.1	1.2 ± 0.7	<b>FLI-06</b>
<b>290</b>	-	-	-	unlöslich
<b>291</b>	1.4 ± 0.5	0.9 ± 1.5	15.1 ± 6.8	<b>FLI-06</b>

In der Reihe der zyklischen Ester von Cyclopentyl bis Cyclooctyl zeigten alle DHP vergleichbare Bioaktivität. Cycloheptylester **288** wies dabei die höchste Wirksamkeit im Mikroskopie-Assay mit eGFP auf (EC<sub>50</sub> = 1.1 ± 0.7 μM). Der Adamantylester **290** war jedoch faktisch unlöslich. Daher konnte die biologische Aktivität dieses Derivats nicht bestimmt werden. DHP **291** mit Phenylester zeigte im Mikroskopie-Assay mit eGFP eine ähnlich gute Wirksamkeit (EC<sub>50</sub> = 1.4 ± 0.5 μM) wie DHP **FLI-06** (EC<sub>50</sub> = 1.9 ± 0.7 μM). Allerdings war die Wirksamkeit im SEAP-Assay um eine Größenordnung verringert. Eine Erhöhung der Wirksamkeit durch die zusätzlichen π-Orbitale des Aromaten konnte nicht festgestellt werden. Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass hier eine hypothetische sphärische Bindetasche mit weitgehend hydrophobem Charakter vorliegt. (Abbildung 187).



**Abbildung 187:** Vergleich der biologischen Aktivität der DHP mit zyklischen Estern

Um die lipophilen Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche zu erhöhen, sollten weitere Derivatisierungen am Ester untersucht werden. Zunächst sollte die Flexibilität des zyklischen Esters durch eine zusätzliche Methylengruppe erhöht werden. Dazu wurden Cyclohexylmethanol und Benzylalkohol zu den entsprechenden  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt (Tabelle 38).

**Tabelle 38:** Darstellung der  $\beta$ -Ketoester

$\beta$ -Ketoester	R	Ausbeute
<b>292</b>	Cyclohexylmethyl	83%
<b>293</b>	Benzyl	59%

Cyclohexylmethyl- $\beta$ -Ketoester **292** wurde mit einer Ausbeute von 83% isoliert. Die Umsetzung von Benzylalkohol ergab  $\beta$ -Ketoester **293** mit 59% Ausbeute.

Da bereits zuvor die biologische Aktivität des DHP **291** mit Phenylester leicht bessere biologische Aktivität als DHP **FLI-06** mit Cyclohexylester erzielte, wurde nur  $\beta$ -Ketoester **293** zum DHP umgesetzt. Die 4KR mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat ergab DHP **294** mit 94% Ausbeute (Abbildung 188).

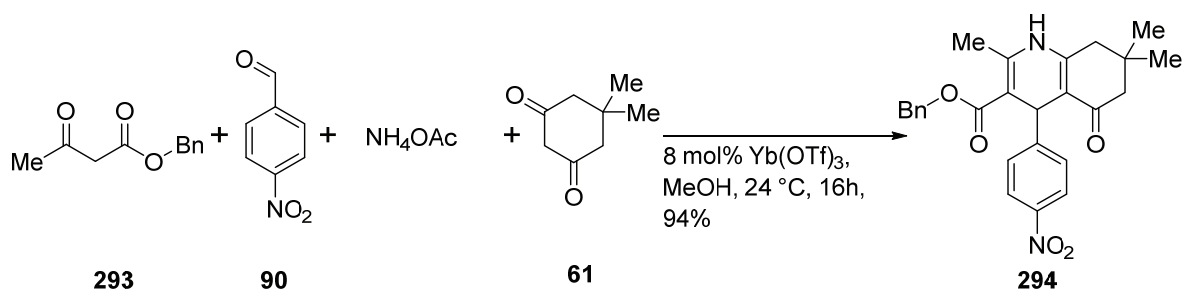


Abbildung 188: Darstellung des DHP **294**

Die Untersuchung der biologischen Aktivität des DHP **294** ergab eine leichte Abnahme der Wirksamkeit durch die Verlängerung des Esters (Tabelle 39).

Tabelle 39: Biologische Aktivität des DHP **294**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>291</b>	1.4 ± 0.5	0.9 ± 1.5	15.1 ± 6.8	<b>FLI-06</b>
<b>294</b>	3.1 ± 0.9	-	5.0 ± 0.8	<b>FLI-06</b>

Eine Alternative zur Erhöhung der hydrophoben Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche könnte durch zusätzliche Alkylgruppen erfolgen. Daher sollte DHP **295** mit (+)-Menthylester sowie DHP **296** mit (-)-Menthylester dargestellt werden (Abbildung 184).

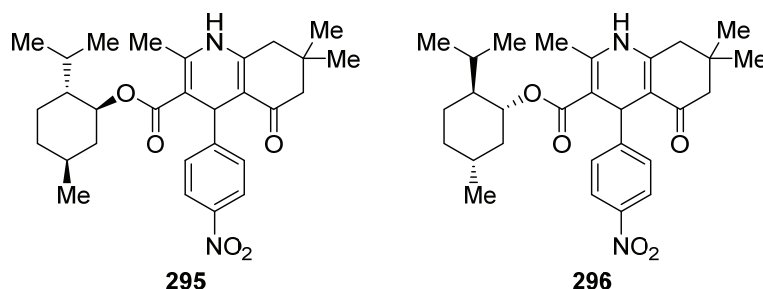


Abbildung 189: DHP **295** und **296**

Dazu wurden zunächst die β-Ketoester aus den Menthylalkoholen dargestellt (Tabelle 40).

Tabelle 40: Darstellung der β-Ketoester

	β-Ketoester	R	Ausbeute
	<b>297</b>	(+)-Menthyl	89%
	<b>298</b>	(-)-Menthyl	93%

Die Darstellung des (+)-Menthyl-β-Ketoesters **297** gelang durch Umsetzung mit Dioxin **272** mit (+)-Menthol in Toluol bei Siedetemperatur über 2 h mit einer Ausbeute von 89%. Die analoge Umsetzung mit (-)-Menthyl ergab den β-Ketoester **298** mit 93% Ausbeute.

Die Umsetzung zu den entsprechenden DHP erfolgte bei Raumtemperatur mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat. DHP **295** wurde als Gemisch der Diastereomere mit 43% Ausbeute erhalten. Verbindung **296** wurde als Diastereomerengemisch mit einer Ausbeute von 47% isoliert.

Es wurde eine deutliche Abnahme der biologischen Aktivität ( $8.2 \pm 2.9 \mu\text{M}$ ) von DHP **295** im Mikroskopie-Assay mit eGFP beobachtet (Tabelle 41).

**Tabelle 41:** Biologische Aktivität des DHP **297**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	SEAP EC <sub>50</sub> [ $\mu\text{M}$ ]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	$2.3 \pm 0.8$	$2.0 \pm 0.2$	$2.2 \pm 1.1$	<b>FLI-06</b>
<b>295</b>	$8.2 \pm 2.9$	-	$9.9 \pm 5.3$	<b>FLI-06</b>
<b>296</b>	-	-	-	-

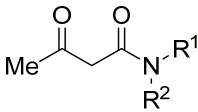
Eine weitere Alkyl-Funktionalisierung der zyklischen Ester erschien daher wenig zielführend und wurde nicht weiter untersucht. Die biologische Wirksamkeit von DHP **296** wurde nicht ermittelt.

#### 2.3.4.1.3. Amide

Bislang wurden nur estergebundene Reste untersucht. Die Einführung eines Amids erhöht die Rigidität der Seitenkette und führt zusätzliche *N-H*-Brückendonoren ein.<sup>[75]</sup> Zudem ist die Amidbindung im Vergleich zum Ester weniger leicht zu hydrolisieren.

Die Substitution der Carboxylfunktion erfolgte durch Verwendung von Aminen bei der Umsetzung mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (Tabelle 42).

**Tabelle 42:** Darstellung der  $\beta$ -Ketoamide

	$\beta$ -Ketoamide	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
	<b>299</b>	H	Cyclohexyl	45%
	<b>300</b>	H	Phenyl	53%
	<b>301</b>	R <sup>2</sup>	4-Hydroxypiperidiny1	41%

$\beta$ -Ketoamid **299** wurde durch die Umsetzung von Cyclohexylamin mit Dioxan 272 in Toluol bei Siedetemperatur über 2 h mit einer Ausbeute von 45% erhalten.

Die analoge Umsetzung mit Anilin ergab  $\beta$ -Ketoamid **300** mit 53% Ausbeute.

Durch Verwendung von 4-Hydroxypiperidin **302** in der Synthese der  $\beta$ -Ketoamide wurde Verbindung **301** mit 41% Ausbeute erhalten (Abbildung 190).

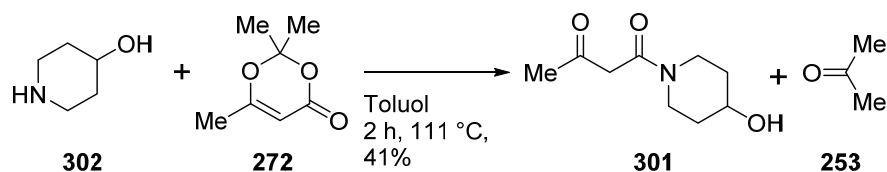


Abbildung 190: Darstellung von  $\beta$ -Ketoamid **301**

Die Umsetzung der  $\beta$ -Ketoamide zu den DHP erfolgte in Methanol mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat bei Raumtemperatur mit 5 mol% Yb(OTf)<sub>3</sub> (Tabelle 43).

Tabelle 43: Darstellung der DHP

	DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
	<b>303</b>	H	Cyclohexyl	29%
	<b>304</b>	H	Phenyl	26%
	<b>305</b>	R <sup>2</sup>	4-Hydroxypiperidinyl	21%

DHP **303** mit Cyclohexylamid wurde mit 29% Ausbeute isoliert. Bei der analogen Umsetzung des  $\beta$ -Ketoamids **300** mit Phenylrest wurde DHP **304** mit 26% Ausbeute erhalten. Die Darstellung von DHP **305** erfolgte mit 21% Ausbeute.

Alle dargestellten DHP mit Amidbindung zeigten jedoch keine Wirksamkeit auf den Notch-Signalweg (Tabelle 44).

Tabelle 44: Biologische Aktivität der Amide

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>303</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>304</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>305</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Entweder wirkt sich das Amid negativ auf die Konformation der Seitenkette aus, oder durch den zusätzlichen *H*-Brückendonator werden repulsive Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche erzeugt. Da die Substitution der Carboxylfunktion durch Amide zum Verlust der Targetselektivität führte, wurden diese Derivate nicht weiter verfolgt.

#### 2.3.4.1.4. Heterozyklische und substituierte Ester

Die bisherigen Untersuchungen ergaben, dass zyklische aliphatische Ester die höchste inhibitorische Wirksamkeit auf den Notch-Signalweg aufweisen. Das Einführen von Heteroatomen könnte weitere intramolekulare Wechselwirkungen erschließen.

Durch die Einführung einer Hydroxylgruppe könnten *H*-Brückenbindungen sowohl doniert als auch akzeptiert werden. Daher wurden verschiedene Cyclohexandiole zu den entsprechenden  $\beta$ -Ketoestern umgesetzt. Wie zu erwarten, führte die Bifunktionalität von Cyclohexan-1,4-diol **305** (*cis* / *trans*-Gemisch) bei der Umsetzung mit Dioxan **272** zu einem Gemisch der  $\beta$ -Ketoester **306** und **307** (Abbildung 191).

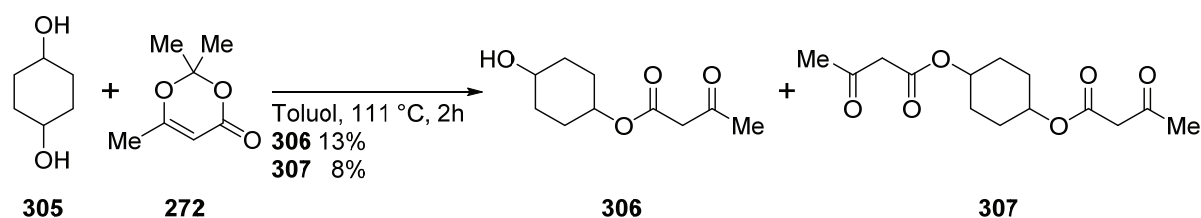


Abbildung 191: Darstellung der  $\beta$ -Ketoester **306** und **307**

Das Gemisch der  $\beta$ -Ketoester trat auch bei der Verwendung anderer Cyclohexandiol-Reste auf (Tabelle 45). Zur selektiven Darstellung der DHP mussten die  $\beta$ -Ketoester zunächst durch Säulenchromatografie getrennt werden.

Tabelle 45: Darstellung der  $\beta$ -Ketoester

	$\beta$ -Ketoester	Position	Ausbeute
	<b>308</b>	2 – <i>cis</i>	58%
	<b>309</b>	2 – <i>trans</i>	54%
	<b>310</b>	3 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	10%
	<b>306</b>	4 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	13%
	<b>311</b>	2 – <i>cis</i>	38%
	<b>312</b>	2 – <i>trans</i>	29%
	<b>313</b>	3 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	10%
	<b>307</b>	4 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	8%

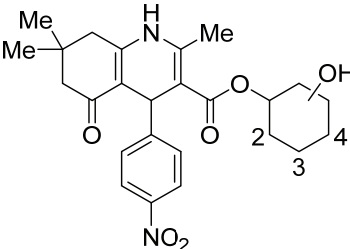
Die Umsetzung von *cis*-Cyclohexan-1,2-diol ergab  $\beta$ -Ketoester **308** mit 58% Ausbeute sowie Verbindung **311** mit 38% Ausbeute. Durch die analoge Umsetzung mit *trans*-Cyclohexan-1,2-diol wurden die  $\beta$ -Ketoester **309** mit 54% und **312** mit 29% Ausbeute erhalten.



Das *cis* / *trans*-Gemisch von Cyclohexan-1,3-diol wurde zu den  $\beta$ -Ketoestern **310** (10%) und **313** (10%) umgesetzt.

Zunächst wurde die Synthese der DHP mit den  $\beta$ -Ketoestern mit freien Hydroxygruppen durchgeführt. Dabei wurden die  $\beta$ -Ketoester bei Raumtemperatur in Methanol mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat umgesetzt (Tabelle 46).

**Tabelle 46:** Darstellung der DHP

	DHP	Position	Ausbeute
	<b>314</b>	2 – <i>cis</i>	-
	<b>315</b>	2 – <i>trans</i>	44%
	<b>316</b>	2 – <i>trans</i>	44%
	<b>317</b>	3 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	40%
	<b>318</b>	4 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	29%
	<b>319</b>	4 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	28%

Bei der Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **308** zu DHP **314** wurde jedoch das erwartete DHP **314** nicht beobachtet. Die Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **309** ergab die Diastereomere **315** und **316**, die in gleichen Ausbeuten von 44% isoliert wurden. Eine Zuordnung der Diastereomere erfolgte nicht. Die Darstellung von DHP **317** aus  $\beta$ -Ketoester **310** wurde mit 40% Ausbeute beobachtet. Die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **306** ergab die Diastereomere **318** (29%) und **319** (28%). Eine Zuordnung der Diastereomere erfolgte auch bei diesen Verbindungen nicht.

Die Hydroxygruppe bewirkte positionsabhängig eine drastische Verschlechterung der biologischen Aktivität (Tabelle 47). Bei keinem der dargestellten Derivate konnte eine Notch-Inhibition nachvollzogen werden.

**Tabelle 47:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>315</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>316</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>317</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>318</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>319</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Bei der Umsetzung der doppelt funktionalisierten  $\beta$ -Ketoester in der 4KR wurde ein DHP-Dimer gebildet. Dadurch wirkte der Esteranteil als molekularer Linker. So wurde bei der

Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **307** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat das DHP-Dimer **320** mit einer Ausbeute von 47% erhalten (Abbildung 192).

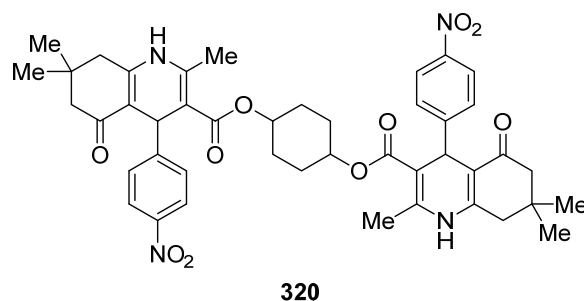


Abbildung 192: DHP-Dimer **320**

Versuche mit bifunktionellen  $\beta$ -Ketoestern in der 4KR führten zu ähnlichen DHP-Dimeren (Tabelle 48).

Tabelle 48: Darstellung der DHP-Dimere

	DHP	Position	Ausbeute
	<b>321</b>	2 – <i>cis</i>	36%
	<b>322</b>	2 – <i>trans</i>	63%
	<b>323</b>	3 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	-
	<b>320</b>	4 – <i>cis</i> / <i>trans</i>	47%

1-2-*cis*-Dimer **321** wurde mit 36% Ausbeute erhalten. DHP-Dimer **322** wurde mit 63% Ausbeute isoliert. Bei der 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **313** konnte keine Umsetzung zum DHP **323** beobachtet werden. DHP-Dimer **320** wurde mit 47% Ausbeute gewonnen.

Es zeigte sich allerdings, dass die DHP-Dimere biologisch inaktiv waren (Tabelle 49).

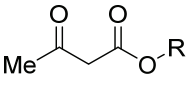
Tabelle 49: Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>320</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>321</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>322</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Ursache für die beobachtete unspezifische Wirkung der DHP ist vermutlich eine räumliche Begrenzung der hypothetischen Bindetasche. Um unterscheiden zu können, ob die drastische

Abnahme der biologischen Wirksamkeit der DHP mit Hydroxycyclohexylester auf sterischen oder hydrophoben Wechselwirkungen basiert, sollten DHP mit heterozyklischen Estern untersucht werden. Somit wäre weiterhin die Ausbildung von *H*-Brücken bei geringerem sterischen Anspruch möglich. Hierfür wurden die in Tabelle 50 aufgeführten  $\beta$ -Ketoester dargestellt.

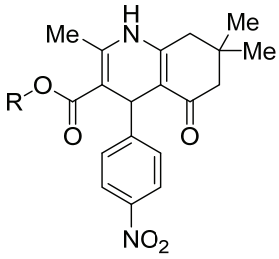
**Tabelle 50:** Synthese der  $\beta$ -Ketoester

	$\beta$ -Ketoester	R	Ausbeute
	<b>323</b>	Tetrahydropyran-4-yl	51%
	<b>324</b>	(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl	69%
	<b>325</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl	32%

Die Umsetzung von 4-Tetrahydropyranol mit Dioxan **272** in Toluol über 2 h bei Siedetemperatur ergab  $\beta$ -Ketoester **323** mit 51% Ausbeute.  $\beta$ -Ketoester **324** wurde durch die analoge Umsetzung mit (Tetrahydrofuran-2-yl)methanol mit 69% Ausbeute erhalten. Verwendung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol in der Synthese der  $\beta$ -Ketoester führte zu Verbindung **325** mit 32% Ausbeute.

Die Umsetzung zu den entsprechenden DHP erfolgte durch die 4KR mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat bei Raumtemperatur in Methanol (Tabelle 51).

**Tabelle 51:** Darstellung der DHP

	DHP	R	Ausbeute
	<b>326</b>	Tetrahydropyran-4-yl	14%
	<b>327</b>	(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl	30%
	<b>328</b>	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl	43%

DHP **326** wurde mit einer Ausbeute von 14% aus der 4KR erhalten. Verbindung **327** mit (Tetrahydrofuran-2-yl)methylester konnte mit einer Ausbeute von 30% isoliert werden. Die 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **325** ergab DHP **328** mit einer Ausbeute von 43%.

Die Einführung von Sauerstoff- sowie Stickstoff-Atomen in die zyklischen Ester bewirkte generell einen drastischen Verlust der Wirksamkeit (Tabelle 52).

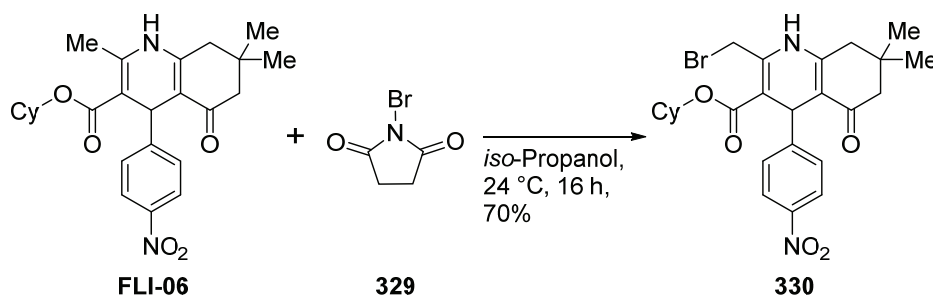
**Tabelle 52:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>326</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>327</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>328</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Dies zeigt, dass die Interaktion des Estersubstituenten mit der hypothetischen Bindetasche weitgehend auf hydrophoben Wechselwirkungen beruhen muss. Zyklische Alkylreste wiesen eine höhere Aktivität als lineare und verzweigte Ester auf. Eine freie Rotation des Alkylrestes ist zwingend notwendig. Zyklische Ester konnten so die Kavität der Bindetasche am besten ausfüllen. Die beste Aktivität der dargestellten Derivate zeigte der Cycloheptylester **288**. Da die Bindetasche offenkundig räumlich begrenzt ist, kann die Esterfunktion nicht als intermolekularer Linker eingesetzt werden.

#### 2.3.4.1.5. Varianten der Methylgruppe

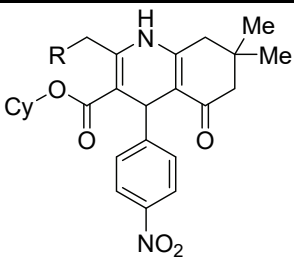
Eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung des β-Ketoesters war die Substituierung an der endständigen Methylgruppe. Zunächst erschienen zwei generelle Synthesestrategien möglich. Nach einer Darstellungsvorschrift von Carrol *et al.*<sup>[243]</sup> gelang eine Funktionalisierung der Methylgruppe am vinylogenen Carbamat von **FLI-06** durch Substitution eines Methylprotons mit *N*-Bromsuccinimid (NBS; **329**) zu Bromid **329** (Abbildung 193).



**Abbildung 193:** Darstellung des Bromids **330**

Das aus dieser Reaktion erhaltene Bromid **330** ermöglichte die Derivatisierung durch ein Nukleophil (Tabelle 53).

**Tabelle 53:** Darstellung der Derivate

	DHP	R	Ausbeute
	<b>331</b>	NHBu	30%
	<b>332</b>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	50%

Durch Umsetzung von Bromid **330** mit Butylamin wurde Verbindung **331** mit 30% Ausbeute erhalten. Die Darstellung von Ether **332** erfolgte durch Lösen von Bromid **330** in THF und Diethylenglycolmethylether mit 2.9 Äquiv. NaH über 2 h bei Raumtemperatur. DHP **332** wurde mit 50% Ausbeute isoliert.

Bei diesen Derivaten konnte keine Inhibition des Notch-Signalwegs mit dem **FLI-06**-Phänotyp beobachtet werden (Tabelle 54).

**Tabelle 54:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>330</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>331</b>	16.7 ± 3.2	36.7 ± 3.9	-	unspezifisch
<b>332</b>	34.4 ± 12.5	16.5 ± 1.0	-	γ-Sekretase

DHP **330** war unwirksam. Wegen der hohen Reaktivität des Bromids wäre auch eine unspezifische Wirksamkeit zu erwarten. DHP **331** zeigte zwar eine geringe Notch-Inhibition, die jedoch keinem spezifischen Phänotyp zugeordnet werden konnte. Bei Verbindung **332** wurde eine Notch-Inhibierung mit γ-Sekretase-Phänotyp beobachtet.

Es konnte bei den Derivatisierungen zwar eine Verringerung der Wirksamkeit des DHP festgestellt werden, diese war jedoch nicht so drastisch, wie sie bei den heterozyklischen Estern zu beobachten war.

Eine alternative Derivatisierung der Methylgruppe am vinylogenen Carbamat von **FLI-06** war deren Verlängerung oder Verzweigung durch Alkylierung. Ein möglicher Zugang zu dieser Derivatisierung besteht in der Alkylierung des Dianions des β-Ketoesters **89**.<sup>[244]</sup> Der α-Kohlenstoff der β-Ketoester ist doppelt mesomeriestabilisiert. Daher überwiegt die Acidität

der Methylengruppe die der Methylfunktion. Deshalb muss eine zweifache Deprotonierung des  $\beta$ -Ketoesters **89** durch Umsetzung mit NaH und anschließend mit BuLi zum Hauserschen Dianion<sup>[245]</sup> **333** erfolgen. Durch Zugabe eines Alkylierungsmittels wie MeI erfolgte die Alkylierung des  $\beta$ -Ketoesters **89**. Nach Reprotonierung der Verbindung durch HCl wurde  $\beta$ -Ketoesters **335** mit 38% Ausbeute isoliert (Abbildung 194).

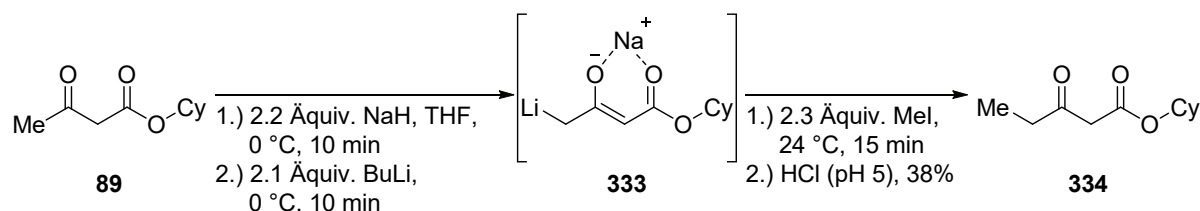


Abbildung 194: Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **335**

Dieses allgemeine Vorgehen zur Alkylierung von  $\beta$ -Ketoester **89** wurde genutzt, um mehrere Derivate darzustellen (Tabelle 55).

Tabelle 55: Synthese der  $\beta$ -Ketoester

	$\beta$ -Ketoester	R	Ausbeute
	<b>334</b>	Me	38%
	<b>335</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	38%
	<b>336</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	57%
	<b>337</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	49%

Die Darstellung von 3-Oxodecansäurecyclohexylester (**335**) gelang mit einer Ausbeute von 38%.  $\beta$ -Ketoester **336** wurde durch Alkylierung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit 1-Bromoctan in 57% Ausbeute dargestellt. Die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **89** mit 1-Bromdecan ergab  $\beta$ -Ketoester **337** mit 49% Ausbeute.

Durch erneute Überführung von  $\beta$ -Ketoester **334** in das Hausersche Dianion und Alkylierung mit MeI wurde Verbindung **338** mit endständiger *iso*-Propylfunktion mit 37% Ausbeute erhalten (Abbildung 195).

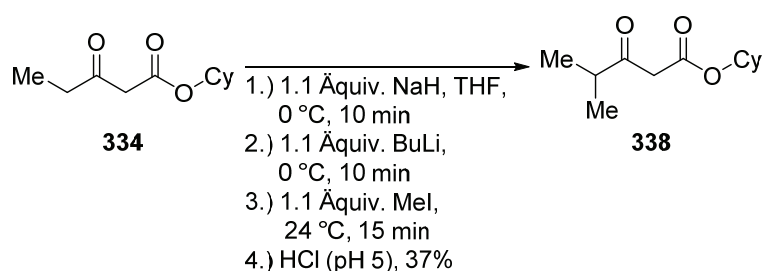
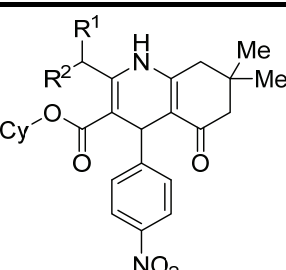


Abbildung 195: Darstellung von  $\beta$ -Ketoester **338**

So konnten  $\beta$ -Ketoester mit  $\alpha$ -ständiger Verzweigung dargestellt werden (Tabelle 56).

**Tabelle 56:** Ausbeuten der 4KR

	DHP	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute
	<b>339</b>	H	Me	48%
	<b>340</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	62%
	<b>341</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	43%
	<b>342</b>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CH <sub>3</sub>	63%
	<b>343</b>	Me	Me	36%

DHP **339** wurde durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **334**, 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 48% dargestellt. Die analoge Umsetzung mit  $\beta$ -Ketoester **335** ergab DHP **340** mit einer Ausbeute von 62%. Durch Verwendung von  $\beta$ -Ketoester **336** in der DHP-Synthese wurde DHP **341** mit einer Ausbeute von 43% erhalten. DHP **342** mit Dodecyl-Seitenkette wurde durch Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **337** in der 4KR mit einer Ausbeute von 63% gebildet. Verwendung von  $\beta$ -Ketoester **338** führte zur endständigen *iso*-Propylgruppe im DHP **343** mit 36% Ausbeute.

Die Untersuchungen zur biologischen Aktivität der DHP belegten, dass die vorgenommenen Derivatisierungen die Targetselektivität der DHP nicht einschränkt. Vereinzelt wurde sogar eine Steigerung der Wirksamkeit auf die Modulierung des Notch-Signalwegs nachvollzogen (Tabelle 57).

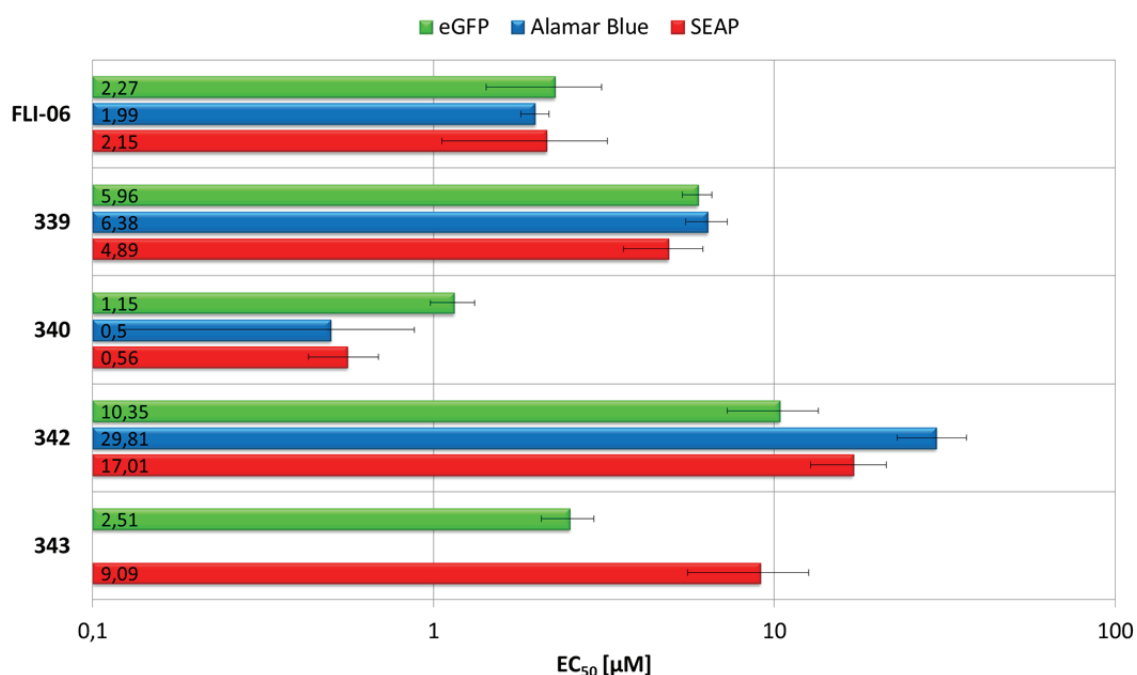
**Tabelle 57:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>339</b>	6.0 ± 0.6	6.4 ± 0.9	4.9 ± 1.3	<b>FLI-06</b>
<b>340</b>	1.2 ± 0.2	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>341</b>	-	-	-	-
<b>342</b>	10.4 ± 3.1	29.8 ± 6.9	17.0 ± 4.3	<b>FLI-06</b>
<b>343</b>	2.5 ± 0.4	-	9.1 ± 3.5	<b>FLI-06</b>

Bei DHP **339** mit Ethylkette wurde zunächst eine Abnahme der Wirksamkeit beobachtet. Eine Verlängerung des Alkylrestes führt hingegen zu einer leichten Steigerung der Wirksamkeit. Die maximale Wirksamkeit trat bei einer Heptylkette bei DHP **340** auf. Für DHP **341** lagen keine Daten zur biologischen Aktivität der Verbindung vor. DHP **342** mit Tridecylseitenkette

zeigte eine Abnahme der biologischen Aktivität, was auf die erhöhte Lipophilie der Verbindung zurückgeführt werden könnte. Auch die Verzweigung der Seitenkette bei DHP **343** hatte keine gravierenden Auswirkungen auf die biologische Aktivität.

Somit konnte eine enge Verteilung der biologischen Aktivitäten der DHP mit Seitenkettenderivatisierung beobachtet werden (Abbildung 196).



**Abbildung 196:** Vergleich der biologischen Aktivität der DHP mit Seitenkettenderivatisierung

Unterschiedlich lange Alkylketten wurden offensichtlich beinahe uneingeschränkt akzeptiert. Dies würde darauf hinweisen, dass dieser Molekülanteil des DHP aus einer hypothetischen Öffnung der Bindetasche herausragt. Demzufolge wäre diese Position zur Einführung eines molekularen Linkers geeignet.

Die leichte Erhöhung der Aktivität bei wachsender Kettenlänge korreliert mit der Zunahme der hydrophoben Wechselwirkungen. Eine ähnliche Korrelation wurde zuvor bei der Variation der Ringgrößen der zyklischen Ester beobachtet. Hier wurde DHP **288** mit Cycloheptylester als wirksamste Verbindung ermittelt. Daher sollte untersucht werden, ob eine additive Steigerung der biologischen Aktivität durch eine Kombination aus Seitenkettenderivatisierung und Cycloheptylester erreicht werden kann.

$\beta$ -Ketoester **288** wurde in THF durch schrittweise Deprotonierung erst mit NaH und anschließend mit BuLi in das Hausersche Dianion überführt. Nach Alkylierung der



Seitenkette mit Bromhexan und Reprotonierung durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde  $\beta$ -Ketoester **344** mit einer Ausbeute von 25% isoliert (Abbildung 197).

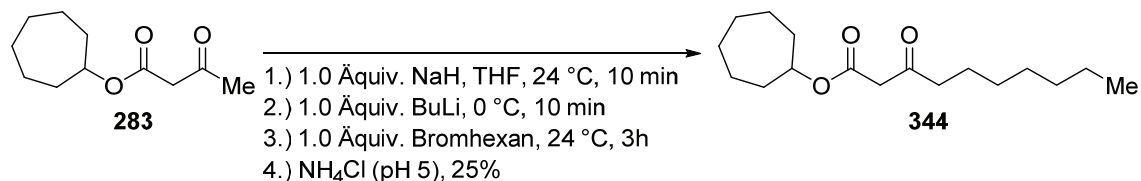


Abbildung 197: Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **344**

Die Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **344** in der 4KR mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol ergab DHP **345** nach 16 h bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 74% (Abbildung 198).

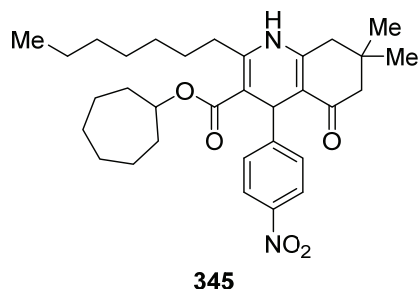


Abbildung 198: DHP **345**

Die Wiederholung der in Abbildung 197 gezeigten Umsetzung mit  $\beta$ -Ketoester **344** als Ausgangsverbindung ergab  $\beta$ -Ketoester **346** mit einer  $\gamma$ -ständigen Verzweigung in einer Ausbeute von 28% (Abbildung 199).

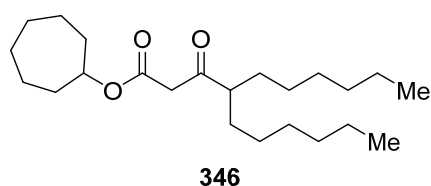


Abbildung 199:  $\beta$ -Ketoester **346**

Die DHP-Synthese von  $\beta$ -Ketoester **346** in der 4KR mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat gelang überraschenderweise weder bei Raumtemperatur noch unter Mikrowellenbedingungen. Bei dieser Umsetzung wurde jedoch Xanthen **133** als Produkt mit 26% Ausbeute nachgewiesen. Dies weist auf eine unzureichende Reaktivität des  $\beta$ -Ketoesters **346** hin. Es ist denkbar, dass der hohe sterische Anspruch der Dihexyl-Seitenkette die Reaktivität hemmt. Basierend auf den mechanistischen Betrachtungen der 4KR kann die Reaktivität des  $\beta$ -Ketoesters **346** durch Umsetzung mit  $\text{NH}_4\text{OAc}$  zum Enamin **347** gesteigert werden (Abbildung 200).

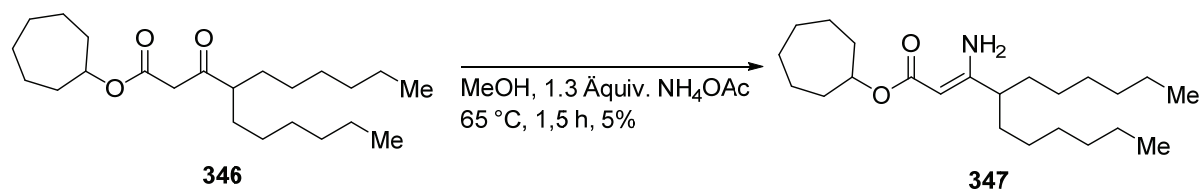


Abbildung 200: Darstellung von Enamin **347**

Dazu wurde  $\beta$ -Ketoester **346** zunächst in Methanol mit Ammoniumacetat bei Raumtemperatur umgesetzt. Da jedoch nach 8 h keine Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **346** zu beobachten war, wurde zum Sieden erwärmt. Nach 1.5 h konnte Verbindung **347** mit einer Ausbeute von 5% isoliert werden. Die Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **89** zum Enamin **143** wurde zuvor bei der mechanistischen Betrachtung der 4KR (Pfad I) als sehr rasch und beinahe quantitativ verlaufend beobachtet. Die Ergebnisse der Umsetzung zu Enamin **347** bestätigen die Vermutung, dass die zusätzliche Derivatisierung der Seitenkette des  $\beta$ -Ketoesters **346** dessen Reaktivität deutlich beeinträchtigt.

Die weitere Umsetzung von Enamin **347** mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) und Dimedon (**61**) in Methanol zu DHP **348** erfolgte bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 12% nach 16 h (Abbildung 201).

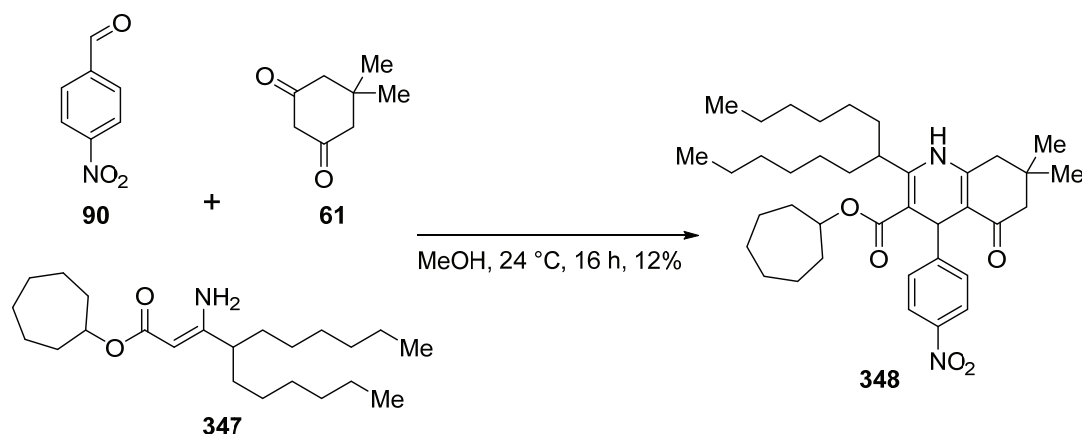


Abbildung 201: Darstellung des DHP **348**

Da die Darstellung des DHP **348** in der 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **346** zuvor nicht möglich war, belegt dieses Experiment die deutliche Steigerung der Reaktivität des  $\beta$ -Ketoesters durch Umsetzung zum Enamin.

Bei der Untersuchung der biologischen Wirksamkeit des DHP **345** konnte im eGFP-Assay eine leichte Steigerung der Bioaktivität gegenüber DHP **FLI-06** festgestellt werden. Die erhoffte additive Wirksamkeitssteigerung durch Kombination des Cyclohexylesters von DHP **288** mit der Heptyl-Seitenkette von DHP **340** konnte jedoch nicht beobachtet werden. DHP

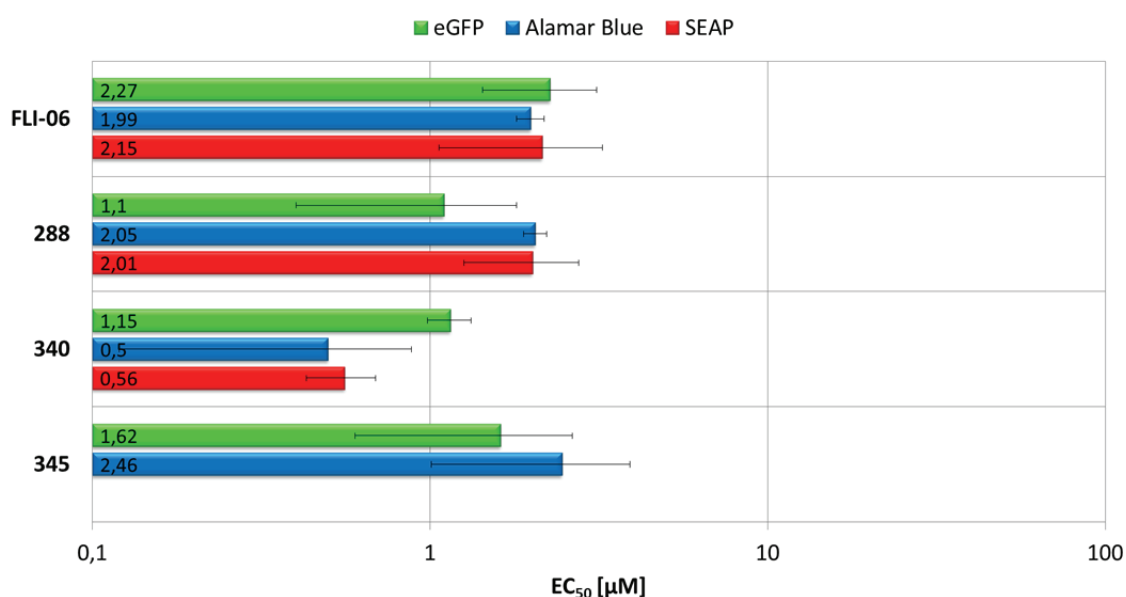
**348** war faktisch wasserunlöslich, weshalb eine Ermittlung der biologischen Aktivität nicht möglich war (Tabelle 58).

**Tabelle 58:** Ermittlung der biologischen Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>288</b>	1.1 ± 0.7	2.1 ± 0.2	2.0 ± 0.8	<b>FLI-06</b>
<b>340</b>	1.2 ± 0.2	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>345</b>	1.6 ± 1.0	2.5 ± 1.5	-	<b>FLI-06</b>
<b>348</b>	-	-	-	unlöslich

So zeigte sich, dass der ausgeprägt lipophile Charakter möglicherweise wesentlich für die Targetselektivität sowie für die biologische Aktivität des DHP ist.

Im direkten Vergleich der wirksamkeitssteigernden Derivatisierungen zeigt sich, dass die Wirksamkeit der DHP auch durch deren Wasserlöslichkeit begrenzt ist (Abbildung 202).



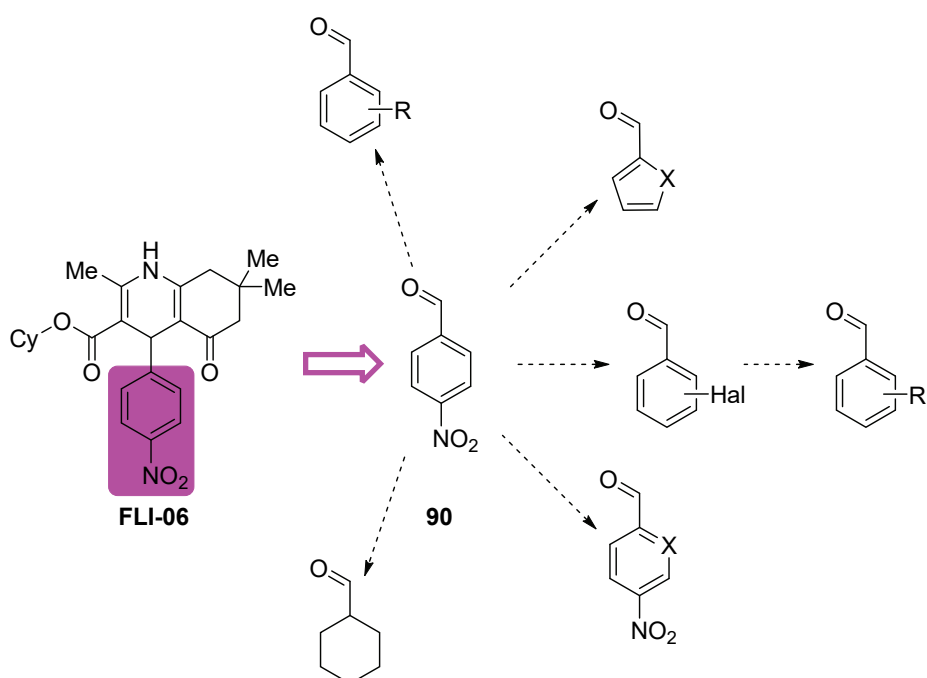
**Abbildung 202:** Vergleich der biologischen Aktivität

Die Akzeptanz der Derivatisierung der Seitenkette lässt vermuten, dass dieser Teil des DHP aus der hypothetischen Bindetasche herausragt. Damit wäre ein hervorragender Anknüpfungspunkt für weitere Modifikationen gefunden. Dieser Ansatz sollte daher für die geplante Synthese von DHP-Sonden weiter verfolgt werden.

### 2.3.5. Variation aromatischer Substituenten

Ziel der Derivatisierung des Nitroaromaten war sowohl eine Steigerung der Aktivität des DHP als auch die Klärung der intermolekularen Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche. Zudem sollte die Substitution der aromatischen Nitrogruppe ermöglicht werden, da Nitrobenzole zellulär leicht zu zytotoxischen Metaboliten wie Nitrophenolen bzw. Nitrosoverbindungen umgesetzt werden können.<sup>[246]</sup>

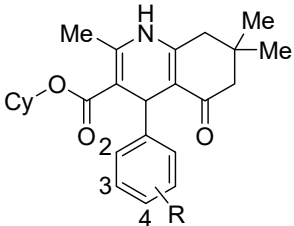
Eine einfache Möglichkeit, DHP mit variierenden Arylresten darzustellen, ist die Substitution des Aldehyds in der 4KR (Abbildung 203).



**Abbildung 203:** Geplante Darstellung von Derivaten durch Variation des Aldehyds

Zunächst sollte durch Variation der Position der Nitrogruppe bzw. deren Entfernung untersucht werden, welchen Einfluss diese auf die Wirksamkeit der DHP besitzt. Die Darstellung der in Tabelle 59 aufgeführten DHP erfolgte durch Umsetzung der jeweiligen Benzaldehyde mit Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur über 16 h.

**Tabelle 59:** Darstellung der DHP

	DHP	R	Ausbeute
	<b>FLI-06</b>	4-NO <sub>2</sub>	36%
	<b>349</b>	2-NO <sub>2</sub>	18%
	<b>350</b>	3-NO <sub>2</sub>	44%
	<b>351</b>	H	20%

Die Synthese des DHP **349** gelang durch Umsetzung von 2-Nitrobenzaldehyd in der 4KR mit einer Ausbeute von 18%. Verbindung **350** wurde durch Verwendung von 3-Nitrobenzaldehyd mit einer Ausbeute von 44% dargestellt. Die Umsetzung von Benzaldehyd in der 4KR ergab DHP **351** mit einer Ausbeute von 20%.

Die Untersuchung der biologischen Aktivität ergab, dass ausschließlich DHP **FLI-06** mit einer 4-Nitrophenylgruppe eine Notch-Inhibition nach dem **FLI-06**-Phänotyp aufwies (Tabelle 60). Bereits eine geringe Variation bewirkte den Verlust der Targetselektivität.

**Tabelle 60:** Bioaktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>349</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>350</b>	5.3 ± 1.7	-	-	γ-Sekretase
<b>351</b>	14.9 ± 3.0	-	-	γ-Sekretase

Substitution des 4-Nitrophenylrings durch Benzyl oder Cyclohexyl sollte den Einfluss von π–π–Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche aufzeigen.

Die Darstellung von DHP **353** gelang durch Umsetzung von 2-Phenylacetaldehyd (**352**) mit β-Ketoester **89**, Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 12% nach 16 h (Abbildung 204).

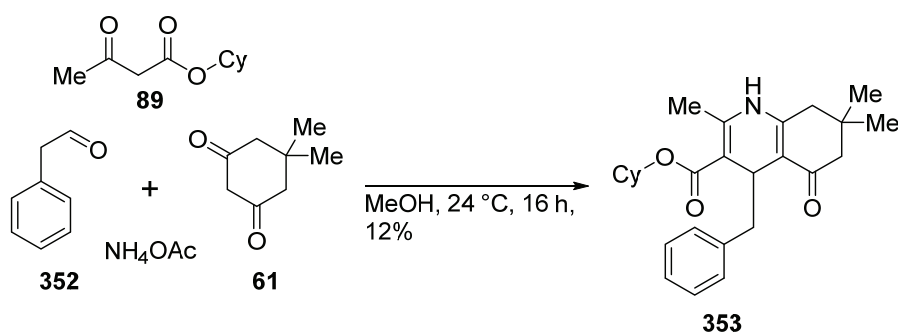


Abbildung 204: Darstellung des DHP **353**

Die analoge Umsetzung von Cyclohexanal **354** ergab DHP **355** mit einer Ausbeute von 40% (Abbildung 205).

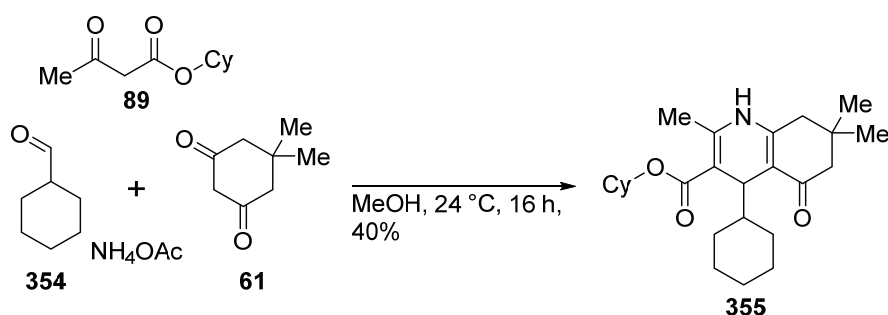


Abbildung 205: Darstellung des DHP **355**

Die Untersuchung der biologischen Aktivität der DHP **353** und **355** ergab, dass beide Verbindungen eine Inhibition der  $\gamma$ -Sekretase bewirken (Tabelle 61).

Tabelle 61: Biologische Aktivität der DHP

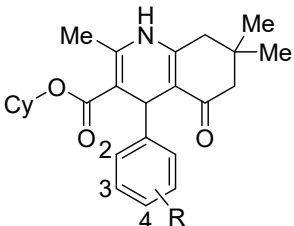
DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>353</b>	12.4 ± 3.6	-	-	$\gamma$ -Sekretase
<b>355</b>	9.3 ± 2.7	-	-	$\gamma$ -Sekretase

Eine Notch-Inhibition mit **FLI-06**-Phänotyp wurde nur beim 4-Phenylsubstituenten beobachtet. Daher ist ein direkter Einfluss der Nitrogruppe auf das elektronische System des Aromaten oder alternativ eine regioselektive Wechselwirkung mit der hypothetischen Bindetasche zu erwarten.

### 2.3.5.1. Untersuchung des elektronischen Einflusses der NO<sub>2</sub>-Gruppe

Um den elektronischen Einfluss der Nitrogruppe auf den Aromaten zu untersuchen, soll deren elektronenziehender Effekt durch Halogene simuliert werden. Diese bewirken eine vergleichbare Polarisation der  $\pi$ -Elektronen des Aromaten.<sup>[247]</sup> Unter Verwendung der halogenierten Benzaldehyde in der 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **89**, Dimedon (**61**) und NH<sub>4</sub>OAc wurden die in Tabelle 62 aufgeführten DHP dargestellt.

**Tabelle 62:** Darstellung der DHP

	DHP	R	Ausbeute
	<b>356</b>	4-F	10%
	<b>150</b>	4-Cl	16%
	<b>357</b>	3-Cl	32%
	<b>358</b>	2-Cl	19%
	<b>359</b>	4-Br	20% / 61% (MW)
	<b>360</b>	3-Br	15%
	<b>361</b>	2-Br	55%
	<b>362</b>	4-I	29%
	<b>363</b>	2-I	49%

DHP **356** mit 4-Fluorphenylsubstituent entstand mit einer Ausbeute von 10%. DHP **150** wurde durch Umsetzung von 4-Chlorbenzaldehyd in der 4KR mit 16% Ausbeute erhalten. Verbindung **357** mit 3-Chlorphenylrest wurde in 32% Ausbeute isoliert. Die Umsetzung von 2-Chlorbenzaldehyd in der 4KR ergab DHP **358** mit einer Ausbeute von 19%. Die DHP-Synthese mit 4-Brombenzaldehyd lieferte DHP **359** mit 20% Ausbeute bei Raumtemperatur sowie mit 61% Ausbeute in der Mikrowelle bei 120 °C über 12 min. Verbindung **360** wurde mit 15% Ausbeute nach der Umsetzung von 3-Brombenzaldehyd in der 4KR bei Raumtemperatur isoliert. DHP **361** mit 2-Bromphenylrest wurde in 55% Ausbeute erhalten. Die Umsetzung von 4-Iodbenzaldehyd in der 4KR ergab DHP **362** mit einer Ausbeute von 29% bei Raumtemperatur. Zuletzt wurde DHP **363** mit 2-Iodphenylrest mit einer Ausbeute von 49% isoliert.

Die Untersuchung der biologischen Wirksamkeit der DHP mit Halogenphenyl-Substituent ergab, dass keines der Derivate eine Modulation der Notch-Aktivität mit **FLI-06**-Phänotyp bewirkt (Tabelle 63).

**Tabelle 63:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>356</b>	14.4 ± 9.3	20.2 ± 2.8	-	γ-Sekretase
<b>150</b>	20.2 ± 6.0	-	-	γ-Sekretase
<b>357</b>	8.1 ± 2.9	-	-	γ-Sekretase
<b>358</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>359</b>	13.6 ± 6.0	8.6 ± 1.0	-	γ-Sekretase
<b>360</b>	6.4 ± 0.3	-	-	γ-Sekretase
<b>361</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>362</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>363</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Es konnte somit belegt werden, dass durch elektronenziehende Substituenten am Aromaten keine **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibition hervorgerufen wurde. Die DHP mit halogensubstituierten Phenylen in 3- bzw. 4-Position zeigten eine Inhibition der γ-Sekretase. Die Derivatisierung in 2-Position des Phenylrings ergab stets eine unspezifische biologische Wirkung. Die DHP mit *I*-substituiertem Aromaten waren ebenfalls kaum biologisch aktiv.

Folglich kann ausgeschlossen werden, dass eine π-π-Wechselwirkung des Aromaten für die Wirksamkeit des DHP wichtig ist. Dagegen ist die 4-Nitro-Funktion essenziell für die Targetselektivität und die Wirksamkeit des DHP **FLI-06**.

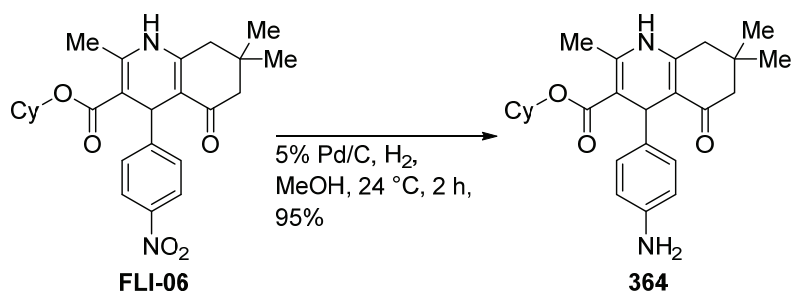
Deshalb sollten zunächst die potenziellen Wechselwirkungen der aromatischen Nitrogruppe untersucht werden, mit dem Ziel, diese dann zielgerichtet zu substituieren. Denkbare Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche sind die Akzeptanz von *H*-Brücken, ionische oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen sowie die Komplexierung von Metallionen.<sup>[248]</sup>

#### 2.3.5.2. Substitution der NO<sub>2</sub>-Gruppe durch *H*-Brücken-Donoren

Zur Untersuchung etwaiger *H*-Brückenbindungen sollten DHP mit Anilin-Substituenten untersucht werden. Protische Amine können jedoch zu Konkurrenzreaktionen in der 4KR mit NH<sub>4</sub>OAc führen, die es zu vermeiden galt. Somit musste die Darstellung der Aniline nach der DHP-Synthese erfolgen, was eine neue Synthesestrategie erforderte.

Die Darstellung des Anilins **364** durch Reduktion<sup>[76]</sup> der Nitrogruppe mit Pd/C und H<sub>2</sub> konnte mit 95% Ausbeute erreicht werden (Abbildung 206).

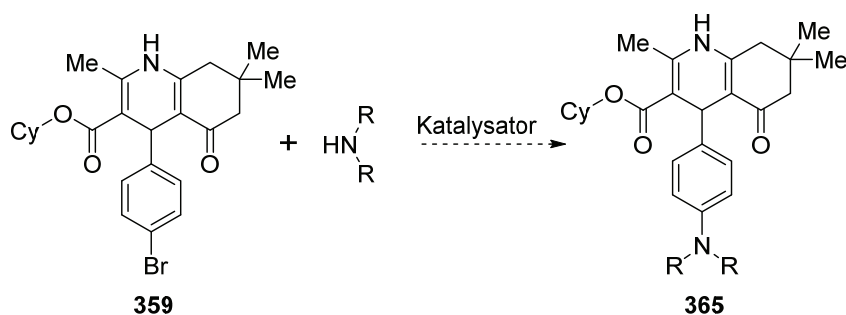




**Abbildung 206:** Darstellung des Anilins **364**

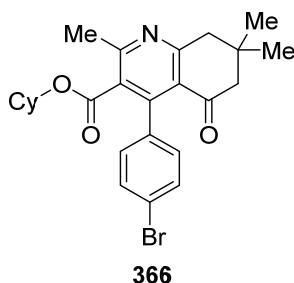
Eine anschließende Funktionalisierung des Anilins **364** durch Alkylierung wäre denkbar. Die Darstellung zyklischer Amine wäre jedoch aufgrund der benötigten Ausgangssubstanzen sehr aufwendig. Zudem müsste eine mögliche Konkurrenzreaktion mit dem DHP-*N* untersucht werden.

Eine möglicherweise elegantere Synthesestrategie zur Darstellung funktionalisierter Aniline ist die Hartwig-Buchwald-Kreuzkupplung.<sup>[249],[250]</sup> Durch die *Pd*-katalysierte Umsetzung von DHP **359** mit einem Amin sollten Aniline **365** zugänglich werden (Abbildung 207).



**Abbildung 207:** Geplante Hartwig-Buchwald-Kreuzkupplung

Dazu musste zunächst ein geeignetes Katalysatorsystem ermittelt werden. Bei der Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) wurde die Oxidation zum Pyridin **366** beobachtet (Abbildung 208).

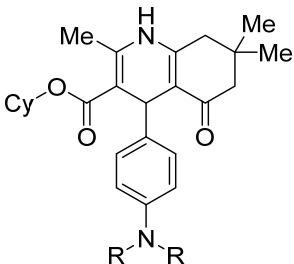


**Abbildung 208:** Pyridin **366**

Die Oxidation des DHP-Rings ist mit der leichten Reduzierbarkeit bzw. Hydriddonoreigenschaft des DHP erklärbar.<sup>[251]</sup> Eine Unterdrückung der Hydridübertragung konnte durch die Wahl sterisch anspruchsvoller Liganden am Palladium erreicht werden.<sup>[252]</sup>

Erfolgreich wurde DHP **359** in Anwesenheit von Bis(tri-*tert*-butylphosphin)palladium (0) zur Reaktion gebracht. Die in Tabelle 64 aufgeführten Aniline wurden durch Umsetzung mit Kalium-*tert*-butanolat in 1,4-Dioxan in der Mikrowelle bei 110 °C für 15 min dargestellt.

**Tabelle 64:** Darstellung der Aniline

	DHP	R	Ausbeute
	<b>367</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	69%
	<b>368</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	7%
	<b>369</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	40%
	<b>370</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	50%

Die Darstellung des Diethylanilin-Derivats **367** erfolgte durch Umsetzung von DHP **359** mit Diethylamin mit einer Ausbeute von 69%. DHP **368** mit *N*-Pyrrolidinyll-Rest wurde mit einer Ausbeute von 7% dargestellt. Die Kreuzkupplungsreaktion von Bromid **359** mit Piperidin ergab DHP **369** mit einer Ausbeute von 40%. Durch die *Pd*-katalysierte Umsetzung von DHP **359** mit Morpholin wurde DHP **370** mit einer Ausbeute von 50% erhalten.

Die DHP mit derivatisierten Anilinen konnten im Zeitraum der Arbeit nicht vollständig auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Lediglich die Daten der DHP **364** und **370** wurden ermittelt (Tabelle 65).

**Tabelle 65:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>364</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>370</b>	4.1 ± 4.6	-	9.1 ± 0.1	unspezifisch

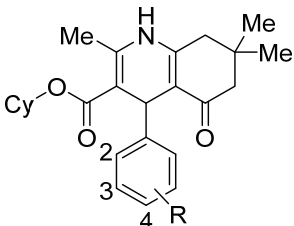
DHP **364** wies keine wesentliche biologische Aktivität auf. Das *N*-Morpholinyl-Derivat **370** zeigte zwar eine Inhibition des Notch-Signalwegs, jedoch konnte diese weder auf eine Inhibierung der γ-Sekretase-Aktivität noch auf die **FLI-06**-phänotypische Wirkung zurückgeführt werden. Für die DHP **367**, **368** und **369** sind aufgrund ihrer hohen strukturellen Ähnlichkeit vergleichbare Ergebnisse der biologischen Aktivität zu erwarten.

Die Hartwig-Buchwald-Kupplung eröffnete einen eleganten Weg zur regioselektiven Darstellung der DHP mit funktionalisierten Anilinen, jedoch zeigten diese deutliche Abweichungen ihrer biologischen Wirksamkeit und Targetselektivität. Daher wurden diese Derivate nicht weiter untersucht.

Alternative *H*-Brückendonoren sind Alkohole. Phenole (pKs  $\approx 10$ )<sup>[186]</sup> weisen im Vergleich zu den dargestellten Anilinen (pKs  $\approx 25$ -30)<sup>[186]</sup> keine basischen Eigenschaften auf. Durch Überführung der Phenole in Ether können diese als *H*-Brücken-Akzeptoren fungieren.

Die Darstellung der DHP mit Alkohol- bzw. Ether-Substituenten erfolgte unter Verwendung der entsprechend funktionalisierten Benzaldehyde in der 4KR mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur (Tabelle 66).

**Tabelle 66:** Darstellung der DHP

	DHP	R	Ausbeute
	<b>371</b>	4-OH	30%
	<b>372</b>	4-OMe	17%
	<b>373</b>	2-OH; 3-OMe	35%

DHP **371** mit 4-Hydroxyphenyl-Funktion wurde mit einer Ausbeute von 30% durch Umsetzung von 4-Hydroxybenzaldehyd in der 4KR dargestellt. DHP **372** wurde mit 17% Ausbeute aus der 4KR mit *p*-Anisaldehyd isoliert. Die Umsetzung von 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd ergab DHP **373** mit einer Ausbeute von 35%.

Auch bei diesen Verbindungen wurde keine **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibition beobachtet (Tabelle 67).

**Tabelle 67:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>371</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>372</b>	13.2 ± 2.0	-	-	γ-Sekretase
<b>373</b>	14.9 ± 5.5	31.6 ± 0.1	-	unspezifisch

DHP **371** zeigte quasi keine biologische Wirksamkeit. Bei DHP **372** mit 4-Methoxy-Gruppe konnte eine selektive Hemmung der γ-Sekretase-Aktivität beobachtet werden. Die Hemmung

des Notch-Signalwegs durch Verbindung **373** konnte keiner spezifischen Wirkung zugeordnet werden.

Durch Substitution der Nitrofunktion des DHP **FLI-06** durch Amine und Alkohole sowie Ether wurden potenzielle *H*-Brücken-Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche untersucht. Bei keinem dieser Derivate wurde eine Notch-Inhibierung mit **FLI-06**-phänotypischer Wirkung beobachtet. Die Ausbildung von *H*-Brücken durch die Nitrogruppe ist daher sehr unwahrscheinlich.

### 2.3.5.3. Derivate mit literaturbekannten Bioisosteren

Ein mögliches Bioisoster zur Nitrogruppe ist die Carboxylfunktion.<sup>[75]</sup> Carboxylate weisen Struktur analogien zur Nitrogruppe auf.<sup>[248]</sup>

Durch Verwendung von 4-Formylbenzoesäuremethylester (**374**) in der 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **89**, Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol wurde bei Raumtemperatur DHP **375** mit einer Ausbeute von 41% dargestellt. Durch Verseifung des Esters **375** wurde die Carbonsäure **376** mit 65% Ausbeute erhalten (Abbildung 209).

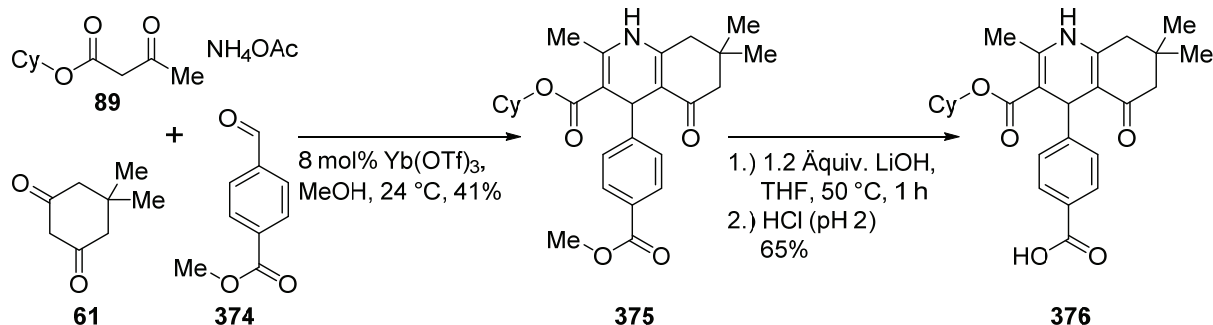


Abbildung 209: Darstellung der DHP **375** und **376**

Weitere bekannte Isostere der Nitrogruppe sind Ketone, Sulfoxide sowie Nitrile. Diese weisen ähnliche hydrophobe, elektronische und sterische Eigenschaften auf.<sup>[75],[247]</sup>

Die Synthese des DHP **378** mit Keto-Funktion erfolgte durch die Darstellung in der 4KR mit 4-Acetylbenzaldehyd (**377**) in einer Ausbeute von 34% (Abbildung 210).

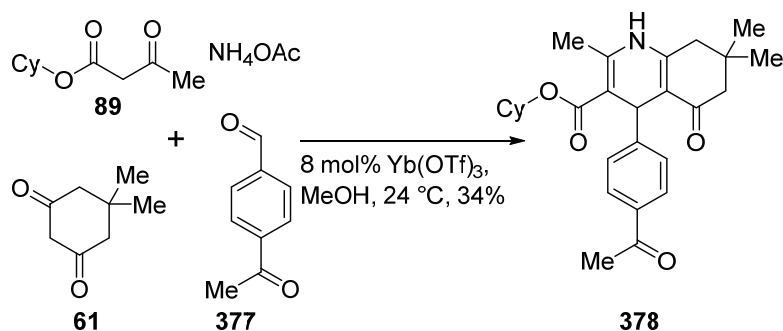


Abbildung 210: Darstellung des DHP **378**

Für die Synthese des Sulfoxids **381** musste zunächst der Aldehyd **380** dargestellt werden. Die Oxidation von 4-Thioanisaldehyd (**379**) mit *m*CPBA erfolgte nach einer Vorschrift von Procter *et al.*<sup>[253]</sup>. Die Durchführung des Experiments bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  in Dichlormethan verlief chemoselektiv<sup>[171]</sup> zu 4-Methansulfinylbenzaldehyd (**380**) mit einer Ausbeute von 74%. Die Umsetzung des Aldehyds **380** mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in Methanol erfolgte in der Mikrowelle. DHP wurde mit einer Ausbeute von 37% als Gemisch der Diastereomere isoliert (Abbildung 211).

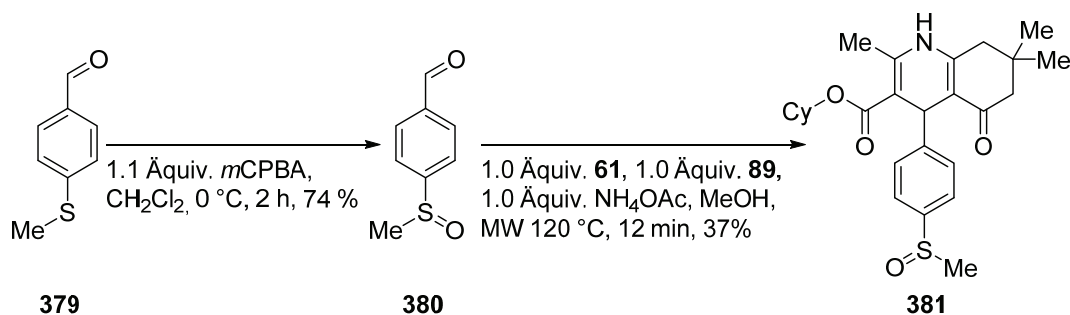


Abbildung 211: Darstellung des DHP **381**

Die Umsetzung von 4-Formylbenzonitril (**382**) in der gekreuzten DHP-Synthese mit  $\beta$ -Ketoester **89**, Dimedon **61** und Ammoniumacetat ergab Verbindung **383** mit einer Ausbeute von 63% (Abbildung 212).

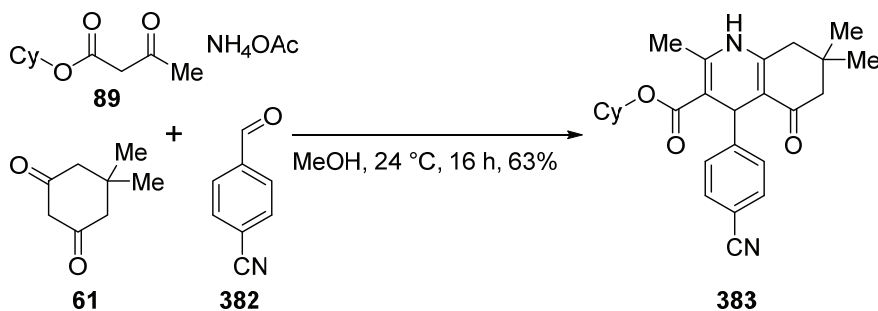


Abbildung 212: Darstellung des Nitrils **383**

Ausgehend von DHP **383** erfolgte die Umsetzung mit *L*-Cystein beinahe quantitativ zum Thiazolin **384** (99%).<sup>[254]</sup> DHP **384** wurde als Gemisch der Diastereomeren isoliert (Abbildung 213).

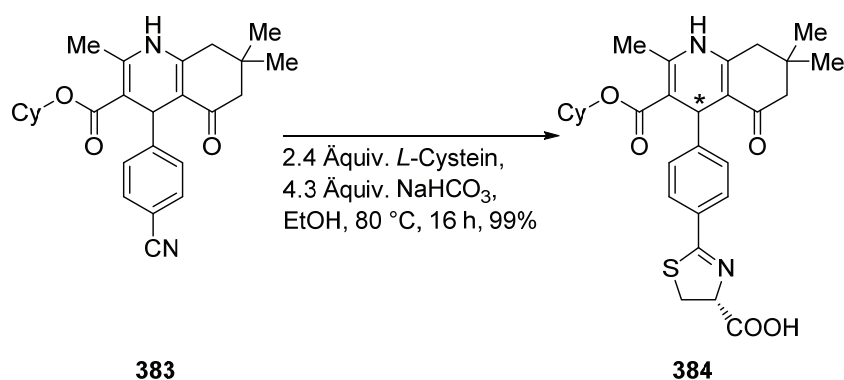


Abbildung 213: Darstellung von Thiazolin **384**

Eine weitere Derivatisierung ausgehend von Nitril **383** zum Tetrazol **385** gelang durch die Dibutylzinnoxid-katalysierte Umsetzung mit Trimethylsilylazid (TMSN<sub>3</sub>).<sup>[255],[256]</sup> DHP **385** wurde mit einer Ausbeute von 31% isoliert (Abbildung 214).

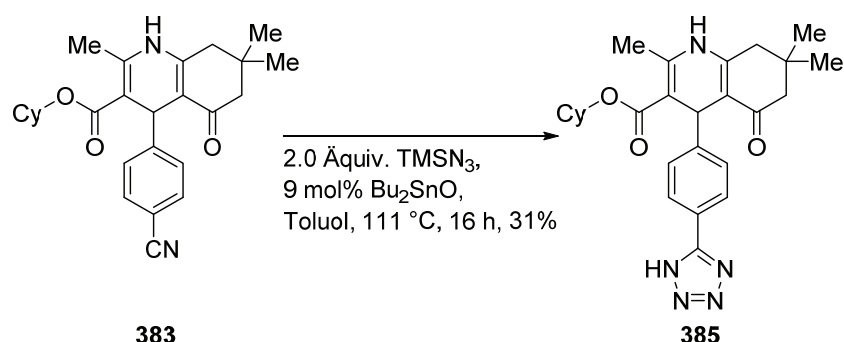
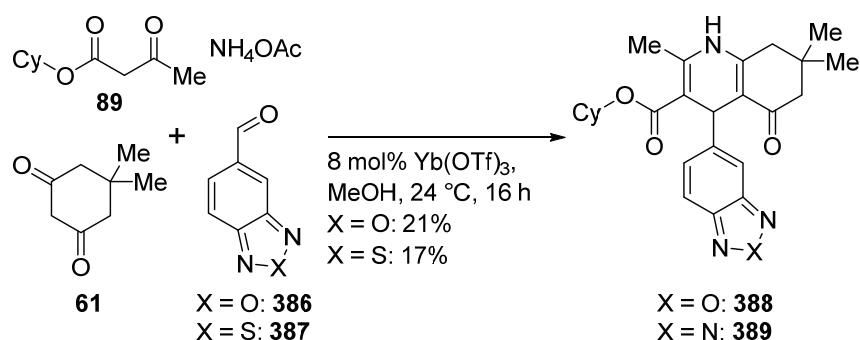


Abbildung 214: Darstellung des Tetrazols **385**

Tetrazole sind *N-H*-acide Verbindungen ( $pK_s = 4.38$  [5-Phenyl-1*H*-Tetrazol])<sup>[257]</sup>. Im Vergleich zum Carboxylat sind die planaren Tetrazolanionen etwa 10-fach lipophiler. Die Resorption von bioaktiven Verbindungen wird dadurch deutlich erhöht. Weiterhin ist das Tetrazol gegenüber vielen carbonsäuremodifizierenden metabolischen Reaktionen stabil.<sup>[75]</sup>

Zwei weitere literaturbekannte Bioisostere der aromatisch gebundenen Nitrogruppe sind Benzoxadiazole und Benzothiadiazole.<sup>[258]</sup> Die Darstellung des DHP **388** erfolgte durch die Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierte Umsetzung von 2,1,3-Benzoxadiazol-5-carboxaldehyd (**386**) in der 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **89**, Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 21%. Die analoge Umsetzung von 2,1,3-Benzothiadiazol-5-carbaldehyd (**387**) ergab DHP **389** mit einer Ausbeute von 17% (Abbildung 215).



**Abbildung 215:** Darstellung der DHP **388** und **389**

Die Ergebnisse zur Untersuchung der biologischen Aktivität der dargestellten Derivate sind in Tabelle 68 zusammengefasst.

**Tabelle 68:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Alamar Blue $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	SEAP $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Phänotyp
<b>375</b>	$17.3 \pm 4.0$	-	-	$\gamma$ -Sekretase
<b>376</b>	$> 100$	-	-	unspezifisch
<b>378</b>	$> 100$	-	-	unspezifisch
<b>381</b>	-	-	-	-
<b>383</b>	$> 100$	-	-	unspezifisch
<b>384</b>	$> 100$	-	-	unspezifisch
<b>385</b>	$> 100$	-	-	unspezifisch
<b>388</b>	$9.1 \pm 0.7$	$5.3 \pm 1.4$	$5.3 \pm 1.4$	<b>FLI-06</b>
<b>389</b>	-	-	-	-

Methylester **375** zeigte als einziges Derivat eine selektive Inhibition der  $\gamma$ -Sekretase-Aktivität. Alle weiteren Verbindungen waren kaum biologisch aktiv. Die Testergebnisse von DHP **381** lagen zum Ende dieser Arbeit noch nicht vor. Die strukturelle Analogie des Sulfoxids zur Acetylgruppe von DHP **378** lassen jedoch vermuten, dass keine wesentlichen Veränderungen in Targetselektivität und Wirksamkeit auftreten.

DHP **388** zeigte als einzige Verbindung eine **FLI-06**-phänotypische biologische Aktivität. Zwar wurde eine leichte Abnahme der Wirksamkeit bei DHP **388** im eGFP-Assay ( $\text{EC}_{50} = 9.1 \pm 0.7$ ) im Vergleich zum DHP **FLI-06** ( $\text{EC}_{50} = 2.3 \pm 0.8$ ) beobachtet, jedoch konnte mit dieser Derivatisierung eine erfolgreiche Substitution der Nitrofunktion erreicht werden. Die Testergebnisse zur Verbindung **389** lagen bis zum Abschluss dieser Arbeit noch nicht vor.

#### 2.3.5.4. Derivate aus heterozyklischen Aldehyden

Durch Darstellung von DHP mit heterozyklischem Aldehyd-Anteil sollen neue potenzielle Wechselwirkungen mit der hypothetischen Bindetasche untersucht werden.

Die Umsetzung von 4-Pyridincarboxaldehyd (**390**) in der Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **89**, Ammoniumacetat und Dimedon (**61**) wurde DHP **391** mit einer Ausbeute von 14% erhalten (Abbildung 216).

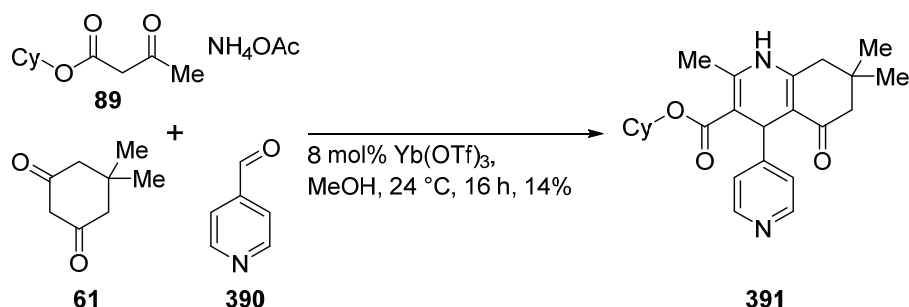


Abbildung 216: Darstellung des DHP **391**

Die analoge Umsetzung mit Pyridin-2-carboxaldehyd ergab DHP **392** in 47% Ausbeute (Abbildung 217).

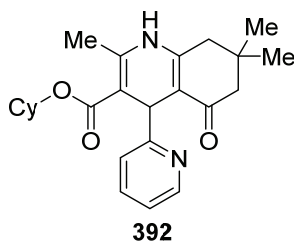


Abbildung 217: Struktur des DHP **392**

Als weiteres heterozyklisches Derivat sollte das Pyridin-*N*-oxid **394** untersucht werden. *N*-Oxide sind starke Wasserstoffbrückenbildner und literaturbekannte Bioisostere zur Carbonylfunktion.<sup>[259]</sup> Die zwitterionische Struktur des Pyridin-*N*-oxids tritt in ähnlicher Form auch in der mesomeren Grenzstruktur der Nitrofunktion auf.

Pyridin-*N*-oxide können durch Oxidation von Pyridinen mit Persäuren dargestellt werden.<sup>[260]</sup> Allerdings wäre bei dieser Umsetzung die Oxidation des DHP zum Pyridin als Nebenreaktion zu erwarten. Daher erfolgte die Synthese des DHP **394** durch direkte Umsetzung von gekauftem 4-Pyridincarboxaldehyd-*N*-oxid **393** in der 4KR bei Raumtemperatur. Die Ausbeute betrug 43% (Abbildung 218).



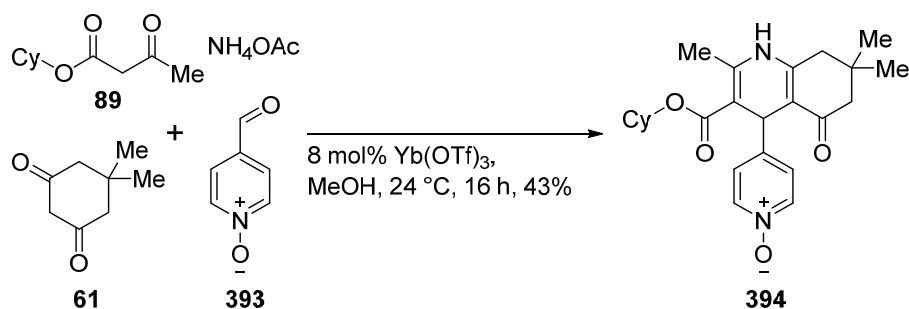


Abbildung 218: Darstellung des DHP **394**

5-Nitropyridin-2-carboxaldehyd (**396**) sollte in der 4KR das heterozyklische Derivat **397** ergeben (Abbildung 219). Für die Synthese des Aldehyds **396** wurde 2-Methyl-5-nitropyridin (**395**) mit  $\text{SeO}_2$  oxidiert.<sup>[261],[262]</sup> Die Darstellung des DHP **397** erfolgte bei Raumtemperatur durch die  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierte 4KR des Aldehyds **396** mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat. Verbindung **397** wurde mit einer Ausbeute von 29% isoliert.

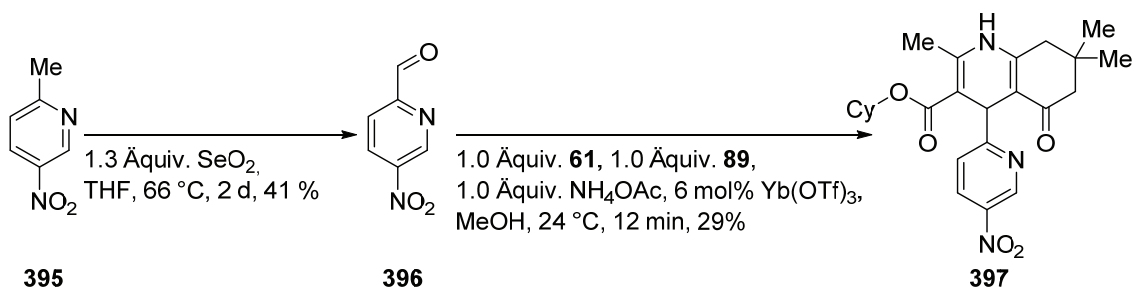


Abbildung 219: Darstellung des DHP **397**

Die Untersuchung der biologischen Aktivität zeigte jedoch bei keiner der heterozyklischen Derivatisierungen eine **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibierung. Lediglich bei DHP **397** wurde eine  $\gamma$ -Sekretase-Inhibition festgestellt (Tabelle 69).

Tabelle 69: Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Alamar Blue $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	SEAP $\text{EC}_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	Phänotyp
<b>391</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>392</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>394</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>397</b>	$24.1 \pm 1.9$	$25.0 \pm 0.1$	$5.9 \pm 3.6$	$\gamma$ -Sekretase

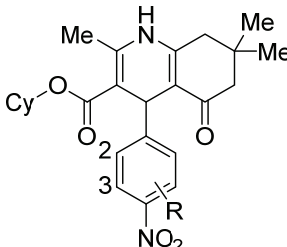
Eine Substitution der 4-Nitrophenyl-Gruppe durch die dargestellten Derivate war somit ohne Einbußen an Targetselektivität oder Wirksamkeit nicht möglich. Die bisherigen Ergebnisse belegen die große Bedeutung der Nitro-Funktion für die Wirkung von DHP **FLI-06**. Es sollte

daher untersucht werden, ob es möglich wäre, die potenziellen Wechselwirkungen der Nitro-Gruppe durch zusätzliche Substituenten zu unterstützen.

#### 2.3.5.5. Untersuchung potenzieller Metabolite des 4-Nitrophenylrests

Mit der Synthese der DHP **398** und **400** sollte eine zusätzliche aromatische Hydroxy-Funktion eingeführt werden (Tabelle 70). Diese Derivate sind zugleich potenzielle Metabolite der 4-Nitrophenyl-Funktion.<sup>[246]</sup> So sollte untersucht werden, ob DHP **FLI-06** selbst die Notch-Inhibition bewirkt oder dessen mögliche Metabolite.

**Tabelle 70:** Darstellung der DHP

	DHP	R	Ausbeute
	<b>398</b>	2-OH	17%
	<b>399</b>	2-OMe	77%
	<b>400</b>	3-OH	36%

2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd wurde in der 4KR bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Ausbeute des DHP **398** betrug 17%. Analoge Umsetzung mit 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd ergab DHP **399** mit 77% Ausbeute. Die Darstellung des DHP **400** erfolgte durch die 4KR mit 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd mit einer Ausbeute von 36%.

Die Ergebnisse zur Untersuchung der biologischen Aktivität sind in Tabelle 71 aufgeführt.

**Tabelle 71:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>398</b>	8.5 ± 1.8	15.1 ± 5.8	5.4 ± 1.3	<b>FLI-06</b>
<b>399</b>	22.1 ± 2.9	-	-	γ-Sekretase
<b>400</b>	8.1 ± 1.1	-	1.4 ± 0.9	<b>FLI-06</b>

2-Hydroxyderivat **398** zeigte zwar eine **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibition, jedoch wurde im eGFP-Assay eine geringere Wirksamkeit (EC<sub>50</sub> = 8.5 ± 1.8 μM) als bei DHP **FLI-06** (EC<sub>50</sub> = 2.3 ± 0.8 μM) beobachtet. Die 2-Methoxyfunktion bei DHP **399** bewirkte eine deutliche Minderung der Wirksamkeit. Zudem konnte die Modulierung des Notch-Signalwegs einer γ-Sekretase-Hemmung zugewiesen werden.

Auch das 3-Hydroxyderivat **400** zeigte eine Inhibierung des Notch-Signalwegs mit **FLI-06**-Phänotyp. Wie DHP **398** zeigte Verbindung **400** eine geringere Wirkung ( $EC_{50} = 8.1 \pm 1.1$ ) als DHP **FLI-06**.

Da die Wirksamkeit der Leitstruktur **FLI-06** ca. 4-fach höher ist als die der beiden Verbindungen **398** und **400**, ist es eher unwahrscheinlich, dass die Aktivität des DHP **FLI-06** auf den potenziellen oxidativen Metaboliten basiert.

Die Nitroso-Verbindung **402** ist ein weiterer möglicher Metabolit der 4-Nitrophenyl-Gruppe.<sup>[246]</sup> Um zum gewünschten DHP **402** zu gelangen, musste 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu 4-Nitrosobenzaldehyd (**401**) reduziert und anschließend in der 4KR umgesetzt werden (Abbildung 220).

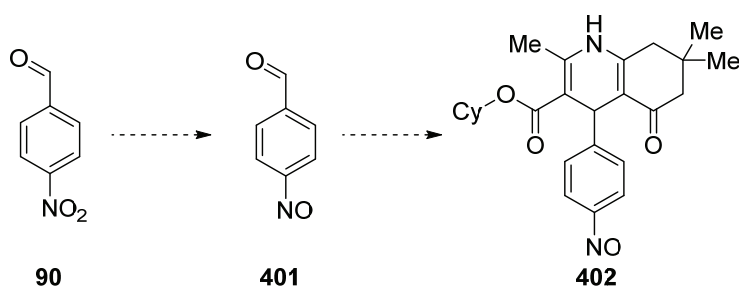


Abbildung 220: Geplante Darstellung des DHP **402**

Um Nebenreaktionen mit dem Aldehyd zu vermeiden, wurde 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) als Ethylenacetal **404** geschützt (Abbildung 221).

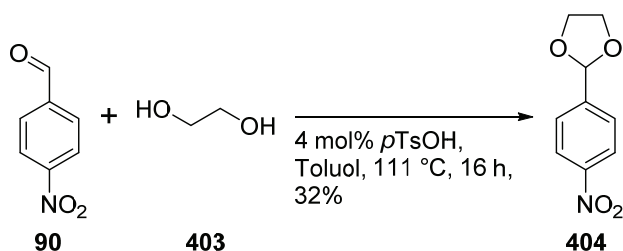
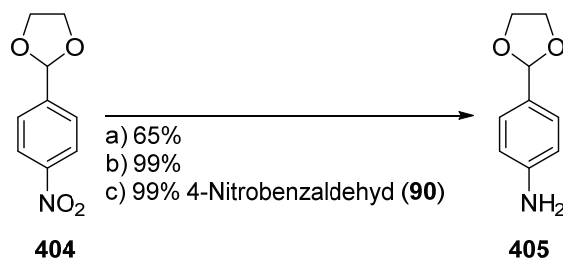


Abbildung 221: Darstellung der Verbindung **404**

Die Einführung des Ethylenacetals erfolgte durch die *para*-Toluolsulfonsäure-katalysierte Umsetzung von 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) mit Ethylenglycol (**403**) in Toluol über 16 h bei Siedetemperatur. Acetal **404** wurde mit einer Ausbeute von 32% isoliert.

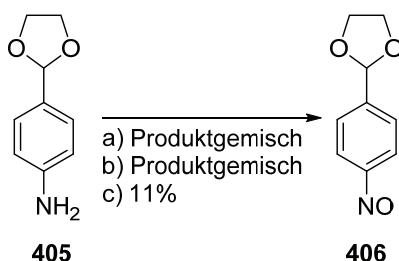
Die selektive Reduktion der Nitrofunktion zum Hydroxylamin wurde mehrfach in der Literatur<sup>[263],[264],[265]</sup> beschrieben (Abbildung 222).



**Abbildung 222:** Darstellung des Anilins **405**: a) 2.5 Äquiv.  $\text{NaH}_2\text{PO}_2$ , 5% Pd/C, THF, 45 °C, 4 h. b) 1.5 Äquiv.  $\text{N}_2\text{H}_4$ ; 5% Rh/C, THF, 0 °C, 1 h. c) 4.0 Äquiv.  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , 2.0 Äquiv. Zn, EtOH, 24 °C, 16 h.

Bei der Umsetzung nach einem Bericht von Marks *et al.*<sup>[263]</sup> [a)] mit Natriumphosphinat und Palladium auf Aktivkohle bei 0 °C wurde nach 4 h kein Umsatz des Acetals **404** nachvollzogen. Nach weiteren 4 h bei 45 °C konnte mittels Reaktionsverfolgung durch Gaschromatografie (GC) eine direkte Reaktion zum Anilin **405** beobachtet werden. Die von Ngai *et al.*<sup>[264]</sup> beschriebene Reduktion [b)] mit Hydrazin und Rhodium auf Aktivkohle führte ebenfalls zur direkten Umsetzung zum Anilin **405**. Diese erfolgte quantitativ innerhalb 1 h. Evans *et al.*<sup>[265]</sup> beschrieben eine milde Variante zur Darstellung aromatischer Hydroxylamine. Die Umsetzung [c)] mit Zink und Ammoniumacetat in Ethanol führte jedoch nur zur Acetalspaltung zu 4-Nitrobenzaldehyd (**90**).

Da ausschließlich die direkte Reduktion zum Anilin **405** beobachtet wurde, sollte die Darstellung der Nitrosoverbindung **406** durch selektive Oxidation erfolgen (Abbildung 223).



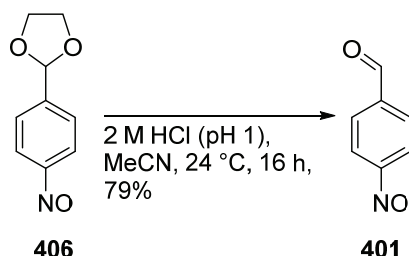
**Abbildung 223:** Darstellung der Nitrosoverbindung **406** a) 1.0 Äquiv.  $\text{KHSO}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , 24 °C, 4 h. b) 4.0 Äquiv.  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 10 mol%  $\text{MoO}_3$ , MeOH, 24 °C, 4 h. c) 1.2 Äquiv.  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 °C, 24 h.

Die Umsetzung [a)] nach Shao *et al.*<sup>[266]</sup> mit  $\text{KHSO}_5$  in Dichlormethan bei Raumtemperatur ergab nach 4 h ein Gemisch aus Nitrosoverbindung **406** und Nitroverbindung **404**. Auch die von A. Defoin<sup>[267]</sup> beschriebene Synthese [b)] mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{MoO}_3$  ergab ebenfalls ein Gemisch der Verbindungen **406** und **404**.

Da die literaturbekannten<sup>[266],[267]</sup> Oxidationen nicht zielführend waren, wurde eine milde Variante [c)] mit Braunstein untersucht, die bereits bei der Oxidation des DHP-Rings zum Pyridin<sup>[76]</sup> **270** angewandt wurde. Die Umsetzung mit  $\text{MnO}_2$  in Dichlormethan bei Raumtemperatur erwies sich überraschend selektiv. Es wurde ausschließlich die Oxidation zur

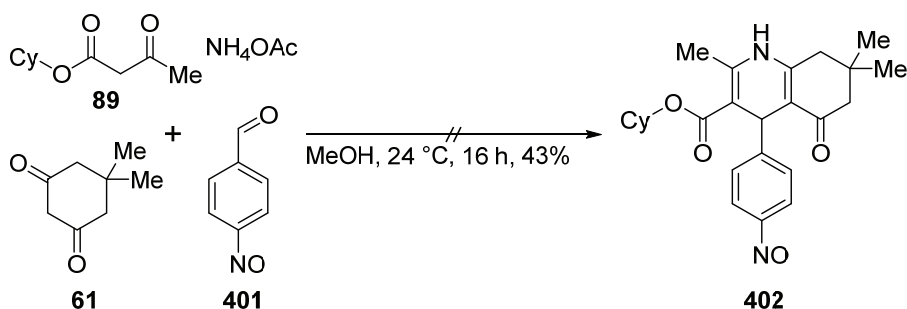
Nitrosoverbindung **406** gefunden, obwohl diese selbst nach 24 h nur eine Ausbeute von 11% erbrachte.

Die Spaltung des Ethylenacetals **406** erfolgte quantitativ durch Umsetzung mit 2 M HCl in Acetonitril (Abbildung 224).



**Abbildung 224:** Darstellung von 4-Nitrosobenzaldehyd (**401**)

4-Nitrosobenzaldehyd (**401**) stand somit als Synthesebaustein für die gekreuzte DHP-Synthese zur Verfügung. Die Umsetzung des Aldehyds **401** in der 4KR mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat ergab jedoch nicht das erwartete DHP **402** (Abbildung 225).



**Abbildung 225:** Die Darstellung des DHP **402** durch 4KR gelang nicht.

Durch Reaktionskontrolle mittels LC-MS konnten mehrere Reaktionsprodukte nachgewiesen werden, die jedoch keiner erwarteten Struktur zugeordnet werden konnten. Diese unselektive Umsetzung kann damit begründet werden, dass die Nitroso-Funktion mit Aminen als Elektrophil<sup>[268]</sup> reagiert, jedoch gegenüber Carbonylfunktionen auch nukleophile Tendenzen<sup>[269]</sup> zeigt. Die Nitroso-Verbindung **401** steht somit bei der Michael-Addition in Konkurrenz zur Aldehydfunktion. Eine direkte Darstellung von DHP **402** durch die 4KR war daher nicht möglich.

Eine alternative Synthese des DHP **402** durch Oxidation des Anilins **364** wurde nicht durchgeführt, da eine Oxidation des DHP zum Pyridin zu erwarten war.

Die neuartige Darstellungsmethode für Nitrosoverbindung **406** sollte bezüglich deren Übertragbarkeit auf andere Substrate untersucht werden. Analog zu der in Abbildung 223

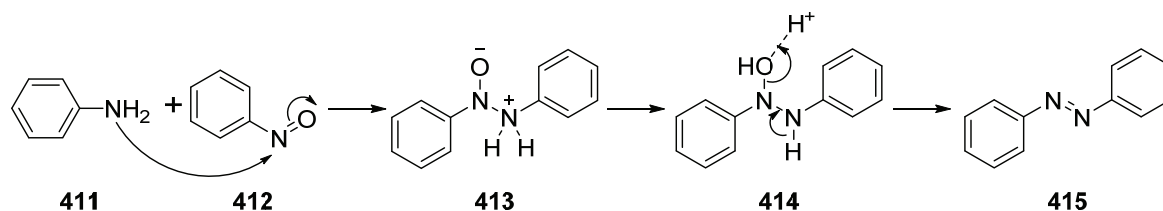
gezeigten Darstellung von Verbindung **406** wurden weitere Aniline mit  $\text{MnO}_2$  umgesetzt (Tabelle 72).

**Tabelle 72:** Die Umsetzung der Aniline mit  $\text{MnO}_2$  ergab stets die Azoverbindungen.

	Verbindung	R	Ausbeute
$\text{R}-\text{N}^+=\text{N}-\text{R}$	<b>407</b>	4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl	57%
	<b>408</b>	1-Naphthyl	4%
	<b>409</b>	4-Methoxyphenyl	29%
	<b>410</b>	4-Bromphenyl	6%

Bei der wiederholten Umsetzung des Anilins **405** wurde nur die symmetrische Azoverbindung **407** mit einer Ausbeute von 57% beobachtet. Die Oxidation von 1-Naphthylamin ergab Azoverbindung **408** mit einer Ausbeute von 4%. Verbindung **409** wurde durch  $\text{MnO}_2$ -vermittelte Oxidation von 4-Anisidin mit einer Ausbeute von 29% isoliert. Die analoge Umsetzung mit 4-Bromanilin ergab Azoverbindung **410** in 6% Ausbeute.

Überraschenderweise konnte die Synthese der Nitrosoverbindung **406** nicht reproduziert werden. Jedoch ist die Umsetzung von Anilin (**411**) zu Azobenzol (**415**) in Anwesenheit von  $\text{MnO}_2$  bereits literaturbekannt.<sup>[270],[271]</sup> Dabei verläuft die Kondensation über Nitrosobenzol (**412**) als Zwischenverbindung (Abbildung 226).



**Abbildung 226:** Mechanismus der Azokondensation<sup>[272]</sup>

Der partiell positiv geladene Stickstoff des Nitrosobenzols (**412**) wird durch Anilin (**411**) nukleophil angegriffen. Durch Eliminierung von Wasser der Zwischenverbindung **414** entsteht Azobenzol (**415**).<sup>[272]</sup>

Die in Tabelle 72 aufgeführten Azoverbindungen sind somit ein Beleg für das Auftreten der entsprechenden Nitrosoverbindungen. Warum jedoch Nitrosoverbindung **406** zuvor als einziges Reaktionsprodukt beobachtet wurde und dessen Isolierung gelang, ist noch unklar.

### 2.3.5.6. Derivate mit 5-Ring-Analoga

Bislang wurden ausschließlich DHP mit Benzaldehyd-Derivaten untersucht. Nun sollten Derivate mit 5-Ring-Analoga betrachtet werden.

Dazu wurde Imidazol-4-carboxaldehyd (**415**) in der Yb(OTf)<sub>3</sub>-katalysierten 4KR mit 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat zu DHP **416** mit einer Ausbeute von 65% umgesetzt (Abbildung 227).

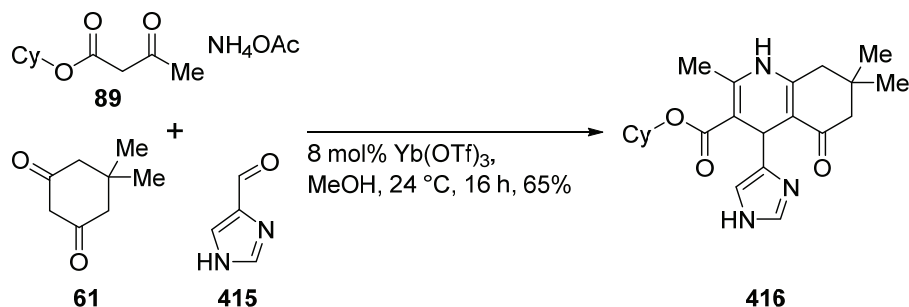


Abbildung 227: Darstellung des DHP **416**

Die analoge 4KR mit Indol-3-carbaldehyd (**417**) ergab DHP **418** mit einer Ausbeute von nur 5% (Abbildung 228).

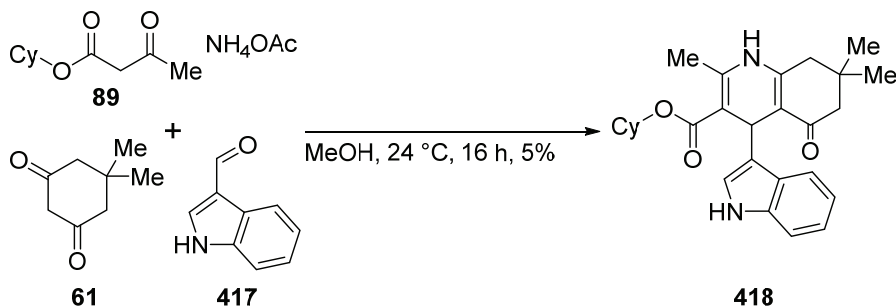


Abbildung 228: Darstellung des DHP **418**

Der erhöhte sterische Anspruch des Aldehyds **417** bewirkt offensichtlich eine deutliche Minderung der Reaktivität.

Die Umsetzung von 2-Thiophencarboxaldehyd (**419**) zu DHP **420** erfolgte mit einer Ausbeute von 47% in der Mikrowelle (Abbildung 229).

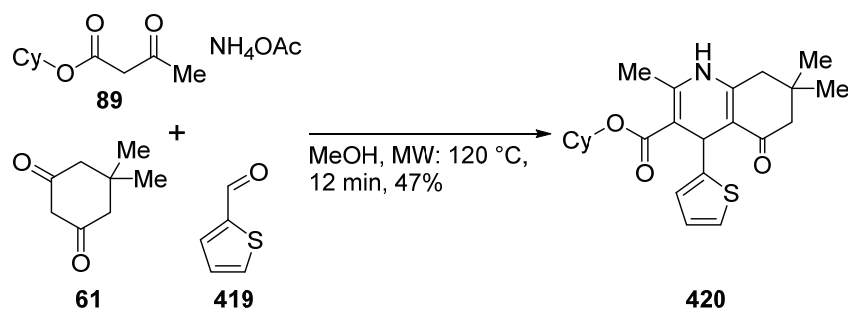


Abbildung 229: Darstellung des DHP **420**

Die bisherigen Erkenntnisse zeigten, dass die *para*-Nitrophenyl-Gruppe essenziell für die Targetselektivität und die biologische Aktivität ist. Eine Variation der Ringgröße des Aldehyds sollte die Stellung der Nitrogruppe zur hypothetischen Bindetasche verändern. Dabei würde eine Position zwischen der *para*- und *ortho*-Stellung des Benzols eingenommen. Dazu sollten die Nitrothiophenderivate **421** und **422** dargestellt werden (Abbildung 230).

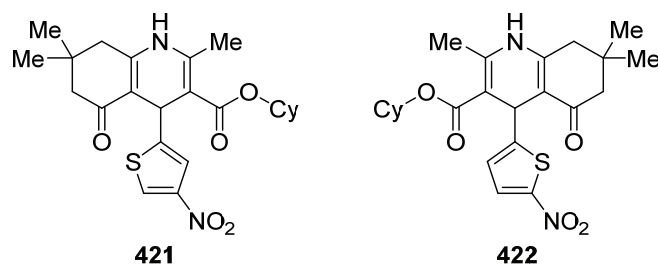


Abbildung 230: Nitrothiophenderivate **421** und **422**

Zunächst wurden die entsprechenden Nitrothiophencarboxaldehyde **423** und **424** synthetisiert. Für die Umsetzung von Thiophen-2-carboxaldehyd (**419**) kam eine moderne Nitrierungsmethode<sup>[273]</sup> mit Ethylammoniumnitrat und Triflatsanhydrid zum Einsatz, bei der hohe Konzentrationen stark oxidierender Säuren vermieden werden (Abbildung 231).

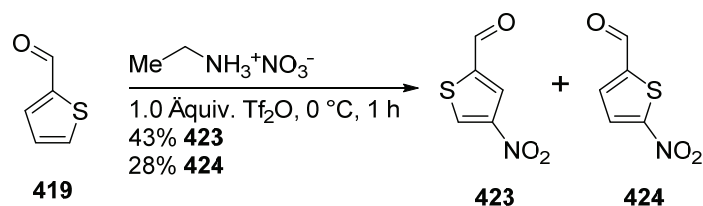


Abbildung 231: Darstellung der Regioisomere **423** und **424**

Die beiden Aldehyde **423** und **424** traten als Gemisch der Regioisomere auf und wurden chromatografisch getrennt. 4-Nitrothiophen-2-carboxaldehyd (**423**) wurde mit 43% und 5-Nitrothiophenderivat **424** mit 28% Ausbeute erhalten.



Die Zuordnung der Regioisomere erfolgte durch NMR-Spektroskopie. So wurde Aldehyd **423** über die beiden Singulets bei 8.63 ppm und 8.27 ppm zugeordnet. Da die beiden Protonen  $H^2$  und  $H^3$  nicht benachbart sind, war keine  $^3J$ -Kopplung zu erwarten (Abbildung 232).

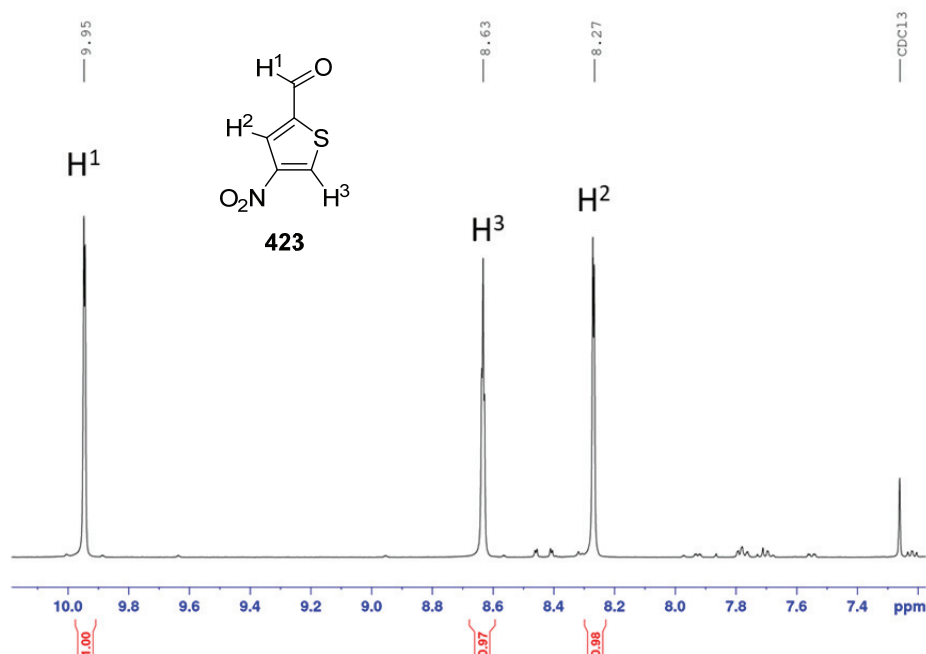


Abbildung 232:  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **423**

Die Zuordnung der Struktur des Aldehyds **424** erfolgte mittels HMBC (Abbildung 233).

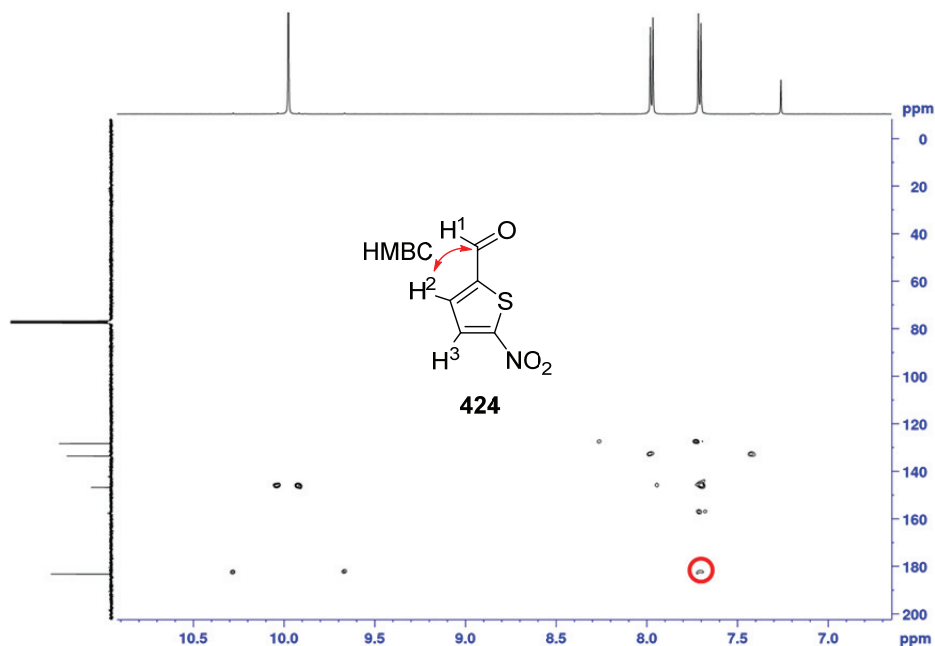


Abbildung 233: HMBC des Aldehyds **424**

Hier konnte zum einen die  $^3J$ -Kopplung der benachbarten Protonen  $H^2$  und  $H^3$ , zum anderen die Kreuzsignale von  $H^2$  mit dem Carbonyl-C bei 183 ppm (rot) beobachtet werden. Dieses

Kreuzsignal belegte die Nachbarschaft zur Carbonylfunktion und somit die Struktur des Aldehyds **424**.

Die Umsetzung der Aldehyde **423** und **424** in der 4KR erfolgte bei Raumtemperatur in Methanol (Abbildung 234).

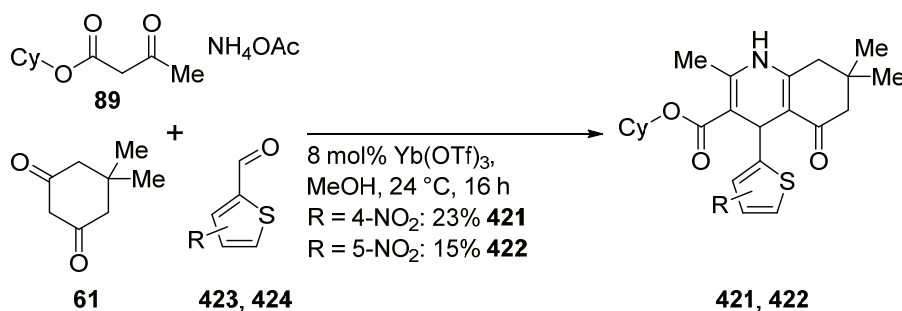


Abbildung 234: Darstellung der DHP **421** und **422**

DHP **421** mit 4-Nitrothiophenyl-Gruppe wurde in einer Ausbeute von 23% isoliert. Das Regioisomer **422** entstand mit einer Ausbeute von 15%.

Die biologischen Aktivitäten der Derivate mit 5-Ring-Analoga sind in Tabelle 73 zusammengefasst.

Tabelle 73: Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>416</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>418</b>	10.8 ± 6.9	2.3 ± 1.5	20.0 ± 11.6	unspezifisch
<b>420</b>	22.4 ± 2.9	23.8 ± 2.2	-	γ-Sekretase
<b>421</b>	> 100	7.9 ± 2.6	-	unspezifisch
<b>422</b>	3.0 ± 0.2	4.2 ± 1.5	2.1 ± 0.6	<b>FLI-06</b>

Imidazol **416** wies keine wirksame Notch-Inhibierung auf. Indolderivat **418** zeigte eine Modulierung des Notch-Signalwegs. Jedoch konnte dieser biologischen Aktivität kein bekannter Phänotyp zugeordnet werden. Bei DHP **420** mit Thiophenyl-Rest wurde eine Inhibierung des Notch-Signalwegs mit γ-Sekretase-Phänotyp beobachtet. Dahingegen zeigte DHP **421** mit 4-Nitrothiophen-Gruppe keine spezifische biologische Wirksamkeit.

Weit bedeutsamer ist die **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibierung des DHP **422** mit 5-Nitrothiophen-Gruppe. Diese Verbindung wies eine nur unwesentlich geringere

Wirksamkeit im eGFP-Assay ( $EC_{50} = 3.0 \pm 0.2 \mu\text{M}$ ) auf als DHP **FLI-06** ( $EC_{50} = 2.3 \pm 0.8 \mu\text{M}$ ).

Bei diesen Derivaten zeigte sich erneut die große Bedeutung der Nitrogruppe für die Targetselektivität der DHP. Analog zum Derivat mit 3-Nitrophenyl-Gruppe **350** konnte bei DHP **421** keine **FLI-06**-phänotypische Notch-Inhibition festgestellt werden. Bei DHP **FLI-06** mit 4-Nitrophenyl-Rest sowie bei DHP **422** wurde jeweils eine selektive und potente Modulation des Notch-Signalwegs beobachtet. Dies bestärkt die Vermutung regioselektiver Wechselwirkungen der Nitro-Gruppe mit einer hypothetischen Bindetasche.

Zusammenfassend kann aus der Derivatisierung der 4-Nitrophenylfunktion geschlossen werden, dass in diesem Bereich vorrangig hydrophobe Wechselwirkungen mit einer hypothetischen Bindetasche vorliegen. Die *para*-Nitrofunktion zeigte sich für die Targetselektivität und biologische Wirksamkeit der DHP als essenziell. Eine bioisostere Substitution der Nitro-Gruppe wurde nur bei DHP **388** mit 2,1,3-Benzoxadiazol-Rest beobachtet. Eine Verbindung, deren biologische Wirksamkeit höher als die des DHP **FLI-06** war, wurde nicht gefunden.

### 2.3.6. Kombinierte Dihydropyridin-Synthese

Durch Variation einzelner Komponenten der 4KR konnten einige Derivatisierungen synthetisiert werden, die eine erhöhte oder zumindest ähnliche biologische Wirksamkeit wie DHP **FLI-06** aufwiesen (Abbildung 235)

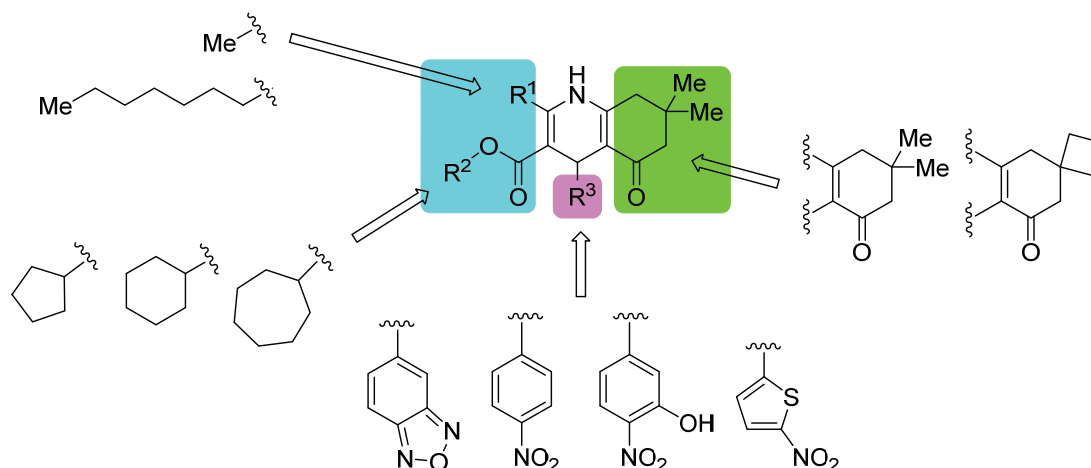


Abbildung 235: Mögliche Strukturderivate

So wurde bei der Derivatisierung der Alkyl-Seitenkette eine lineare Erweiterung bis Tridecyl (**342**) untersucht, ohne die Wirksamkeit des DHP oder dessen Targetspezifität stark zu beeinträchtigen. Verzweigte Modifikationen der Seitenkette wurden ebenfalls untersucht, zeigten jedoch aufgrund abnehmender Löslichkeit eine rasche Abnahme der Wirksamkeit. Unter den Verbindungen der Seitenketten-Derivatisierung wies DHP **340** mit Heptyl-Rest im eGFP-Assay die höchste biologische Wirksamkeit auf ( $EC_{50} = 1.2 \pm 0.2 \mu M$ ).

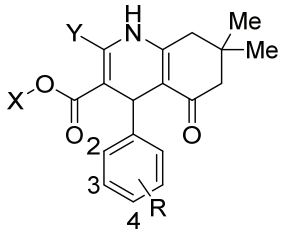
Bei den untersuchten Variationen des Carboxyls wiesen zyklische Ester die höchste biologische Aktivität auf. Die aktivsten Derivate waren Cyclopentylester **287** ( $EC_{50} = 1.9 \pm 0.7 \mu M$ ) und Cycloheptylester **288** ( $EC_{50} = 1.1 \pm 0.7 \mu M$ ).

Unter den Substituenten des 4-Nitrophenylrests von DHP **FLI-06** erwies sich nur 2,1,3-Benzoxadiazol **388** als bioisoster ( $EC_{50} = 9.1 \pm 0.7 \mu M$ ). Eine zusätzliche Hydroxygruppe am 4-Nitrophenyl-Ring führte zu einer geringen Abnahme der biologischen Aktivität. Dennoch blieb die Targetselektivität bei diesen Derivaten erhalten. Im eGFP-Assay wurde für die 3-Hydroxy-4-nitrophenyl-Gruppe **400** die beste biologische Wirksamkeit ( $EC_{50} = 8.1 \pm 1.1 \mu M$ ) ermittelt. Auch die Substitution des 4-Nitrophenyl-Rings durch 5-Nitrothiophen-2-yl bei DHP **422** zeigte sich als **FLI-06**-phänotypisch wirksam ( $EC_{50} = 3.0 \pm 0.2 \mu M$ ).

Nun sollte untersucht werden, ob durch eine Kombination dieser Derivatisierungen höher wirksamere DHP dargestellt werden könnten. Dabei war es wichtig nachzuweisen, dass eine zusätzliche Derivatisierung keinen Verlust der Targetselektivität bewirkt. Dies war vor allem im Hinblick auf die geplante Synthese von Sonden besonders wichtig.

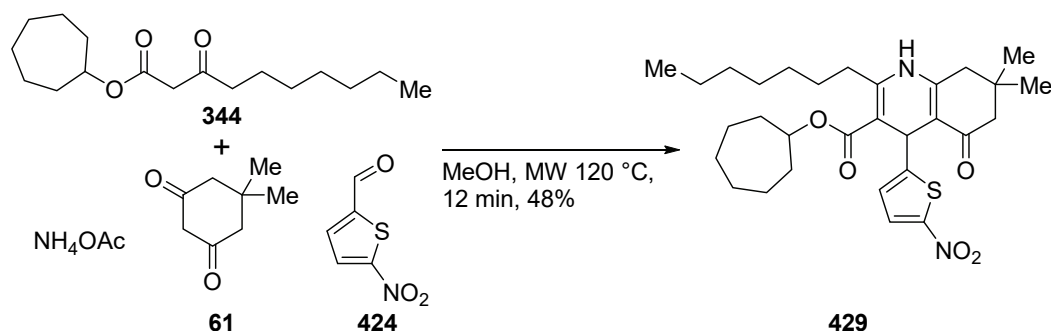
Die Darstellung der in Tabelle 74 aufgeführten DHP erfolgte durch eine 4KR.

**Tabelle 74:** Darstellung der DHP mit kombinierten Strukturvariationen

	DHP	R	X	Y	Ausbeute
	<b>425</b>	4-NO <sub>2</sub> 3-OH	Cyclopentyl	Me	66%
	<b>426</b>	4'-NO <sub>2</sub> 3-OH	Cycloheptyl	Me	38%
	<b>427</b>	4-NO <sub>2</sub> 3-OH	Cyclohexyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	55% (MW)
	<b>428</b>	4-NO <sub>2</sub> 3-OH	Cycloheptyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	53% (MW)

Die Darstellung des DHP **425** erfolgte durch die Umsetzung von Dimedon (**61**), 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd, 3-Oxobuttersäurecyclopentylester (**282**) und Ammoniumacetat bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 66%. Verbindung **426** wurde durch die 4KR mit Cycloheptylester **283**, Dimedon (**61**), Ammoniumacetat und 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd dargestellt. Bei Raumtemperatur belief sich die Ausbeute auf 38%. Die Umsetzung in der Mikrowelle von 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd mit  $\beta$ -Ketoester **335**, Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat ergab DHP **427** in 55% Ausbeute.  $\beta$ -Ketoester **344**, Dimedon (**61**), 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd und Ammoniumacetat wurden zu DHP **428** umgesetzt. Die Ausbeute der mikrowellengestützten Synthese betrug 53%.

Die 4KR mit  $\beta$ -Ketoester **344**, Dimedon (**61**), Ammoniumacetat und Aldehyd **424** ergab DHP **429** mit einer Ausbeute von 48% in der Mikrowelle (Abbildung 236).



**Abbildung 236:** Darstellung des DHP **429**

Alle DHP mit kombinierten Strukturvariationen wiesen eine selektive Modulation des Notch-Signalwegs mit **FLI-06**-phänotypischer Wirkung auf (Tabelle 75).

**Tabelle 75:** Biologische Aktivität der DHP

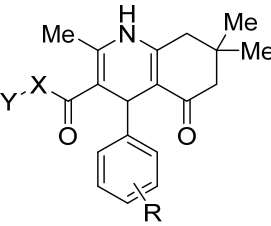
DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>425</b>	7.9 ± 2.0	9.2 ± 1.6	1.2 ± 0.5	<b>FLI-06</b>
<b>426</b>	3.0 ± 0.3	-	0.6 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>427</b>	2.1 ± 0.9	1.8 ± 0.6	0.8 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>428</b>	1.3 ± 0.1	2.0 ± 1.2	1.5 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>429</b>	1.8 ± 0.7	5.1 ± 1.1	2.2 ± 1.4	<b>FLI-06</b>

Bei DHP **425** konnte im eGFP-Assay eine leicht geringere Wirksamkeit ( $EC_{50} = 7.9 \pm 2.0 \mu\text{M}$ ) festgestellt werden. Wie bereits bei der Variation der zyklischen Ester beobachtet, zeigte DHP **426** mit Cycloheptylester eine höhere Aktivität im eGFP-Assay ( $EC_{50} = 3.0 \pm 0.3 \mu\text{M}$ ). Im Mikroskopie-Assay wies Verbindung **427** eine ähnlich hohe biologische Aktivität ( $EC_{50} = 2.1 \pm 0.9 \mu\text{M}$ ) auf wie DHP **FLI-06** ( $EC_{50} = 2.3 \pm 0.8 \mu\text{M}$ ). Eine relativ hohe biologische Wirksamkeit im eGFP-Assay wurde mit  $EC_{50} = 1.3 \pm 0.1 \mu\text{M}$  bei DHP **428** beobachtet. Auch DHP **429** zeigte eine gesteigerte biologische Aktivität im eGFP-Assay ( $EC_{50} = 1.8 \pm 0.7 \mu\text{M}$ ).

So konnte gezeigt werden, dass eine Kombination der Derivatisierungen meist die biologische Aktivität der DHP erhöht. Die Targetselektivität der Verbindungen blieb dabei stets erhalten.

Weitere DHP mit kombinierten Derivatisierungen, die durch die  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -katalysierte Synthese bei Raumtemperatur dargestellt wurden, sind in Tabelle 76 zusammengestellt.

**Tabelle 76:** Darstellung weiterer DHP mit kombinierten Strukturvariationen

	DHP	R	X	Y	Ausbeute
	<b>430</b>	4-Br	O	Et	28%
	<b>431</b>	3-Br	O	Et	30%
	<b>432</b>	2-Br	O	Et	6%
	<b>433</b>	4-Cl	O	Et	18%
	<b>434</b>	3-Cl	O	Et	4%
	<b>435</b>	2-Cl	O	Et	16%
	<b>436</b>	4-Br	N	Ph	49%
	<b>437</b>	4-Br	N	Cy	53%
	<b>438</b>	4-Br	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	32%
	<b>439</b>	4-Br	O	(Tetrahydrofuran-2-yl)methyl	33%
	<b>440</b>	4-Br	O	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl	24%
	<b>441</b>	4-Br	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	23%
	<b>442</b>	4-Br	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>	43%
	<b>443</b>	4-Br	O	CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	49%
	<b>444</b>	4-Br	O	Cyclopentyl	29%
	<b>445</b>	4-Br	O	Cycloheptyl	9%
	<b>446</b>	4-Br	O	Cyclooctyl	30%

DHP **430** mit Ethylester und 4-Bromphenyl-Rest wurde mit einer Ausbeute von 28% dargestellt. Verbindung **431** weist einen Ethylester sowie eine 3-Bromphenyl-Gruppe auf und wurde in 30% Ausbeute isoliert. Die Darstellung von DHP **432** erfolgte mit 6% Ausbeute. DHP **433** wurde mit einer Ausbeute von 18% erhalten. Verbindung **434** mit Ethylester und 3-Chlorphenyl-Rest wurde in 4% Ausbeute dargestellt. Die Synthese von DHP **435** erfolgte durch Umsetzung von 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) und 2-Chlorbenzaldehyd mit Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat in 16% Ausbeute. Die Darstellung des Amids **436** gelang mit 49% Ausbeute. Die analoge Darstellung von Cyclohexylamid **437** erfolgte mit 53% Ausbeute. DHP **438** konnte mit einer Ausbeute von 32% dargestellt werden. Verbindung **439** mit 4-Bromphenyl-Gruppe sowie (Tetrahydrofuran-2-yl)methylester wurde in 33% Ausbeute erhalten. Die Darstellung des DHP **440** gelang mit einer Ausbeute von 24%. Verbindung **441** wurde in 23% Ausbeute isoliert. Die analoge Umsetzung zu DHP **442** ergab eine Ausbeute von 43%. Die Darstellung des DHP **443** erfolgte mit einer Ausbeute von 49%. DHP **444** wurde mit 29% Ausbeute isoliert. Die Umsetzung von Cycloheptyl- $\beta$ -Ketoester **283** mit Dimedon (**61**), 4-Brombenzaldehyd und Ammoniumacetat ergab DHP **445** in 9% Ausbeute.

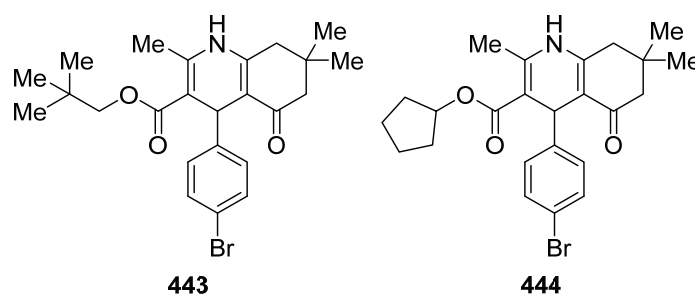
Die analoge Darstellung des DHP **446** mit Cyclooctylester erfolgte mit einer Ausbeute von 30%.

Die ermittelte biologische Aktivität der DHP ist in Tabelle 77 aufgeführt.

**Tabelle 77:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>430</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>431</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>432</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>433</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>434</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>435</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>436</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>437</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>438</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>439</b>	> 100	32.2 ± 0.9	-	unspezifisch
<b>440</b>	> 100	41.7 ± 1.1	-	unspezifisch
<b>441</b>	> 100	-	-	γ-Sekretase
<b>442</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>443</b>	14.7 ± 3.3	-	14.4 ± 3.4	<b>FLI-06</b>
<b>444</b>	7.8 ± 3.8	10.4 ± 0.7	4.2 ± 1.4	<b>FLI-06</b>
<b>445</b>	> 100	-	5.2 ± 0.5	<b>FLI-06</b>
<b>446</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Wie zu erwarten, erwiesen sich die meisten Verbindungen als wenig biologisch aktiv. Da beim 4-Bromphenyl-Derivat **359** mit Cyclohexylester lediglich eine Modulierung der γ-Sekretase-Aktivität beobachtet wurde, war es sehr überraschend, dass DHP **443** und **444** die **FLI-06**-phänotypische Wirkung aufwiesen (Abbildung 237).



**Abbildung 237:** DHP **443** und **444**



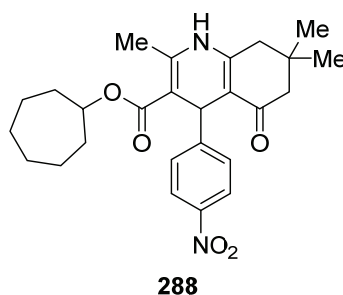
Diese Beobachtungen belegen die große Bedeutung des Esters für die **FLI-06**-phänotypische Wirkung. Der Targetwechsel erfolgte bereits durch eine sehr kleine strukturelle Veränderung. Dies weist auf eine möglicherweise sehr enge Variationsbreite der SAR hin.

DHP **445** zeigte nur eine sehr geringe Aktivität ( $EC_{50} > 100 \mu M$ ). Dennoch wurde auch bei dieser Verbindung eine Modulierung des Notch-Signalwegs mit **FLI-06**-Phänotyp beobachtet.

Durch schrittweise Derivatisierung des DHP **FLI-06** konnte eine sehr enge SAR beobachtet werden, die auf eine hydrophobe hypothetische Bindetasche hinweist. Die wichtigsten Strukturmerkmale für die **FLI-06**-phänotypische Wirkung der DHP sind:

- 1.) der zyklische Ester,
- 2.) die in *para*-Position aromatisch gebundene Nitrofunktion,
- 3.) die Dimethylfunktion am Diketonanteil,
- 4.) das protisch vinyloge Amid.

Die bislang aktivste Substanz ist DHP **288** mit einer ermittelten Wirksamkeit im eGFP-Assay von  $EC_{50} = 1.1 \pm 1.7 \mu M$  (Abbildung 238).



**Abbildung 238:** Struktur des DHP **288**

### 2.3.7. Bioaktivität enantiomerenreiner Dihydropyridine

Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen<sup>[131],[137]</sup> zur Konformationsabhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von DHP als CCB, lässt sich eine analoge Abhängigkeit für die in dieser Arbeit dargestellten DHP vermuten. Es ist daher wichtig, die Enantiomere des DHP **FLI-06** getrennt voneinander auf ihre biologische Aktivität zu untersuchen.

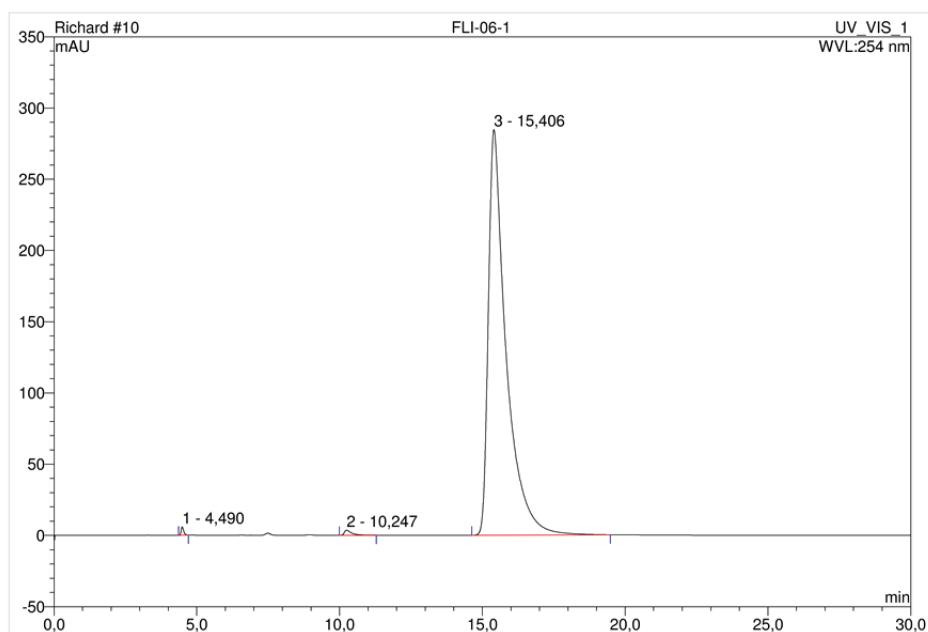
Dazu sollte die von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschriebene organokatalysierte enantioselektive 4KR untersucht werden.

#### 2.3.7.1. Trennung der Enantiomere des Dihydropyridins **FLI-06**

Die 4KR liefert ein racemisches Gemisch der DHP. Um die Enantiomere des DHP **FLI-06** unabhängig voneinander auf ihre biologische Aktivität zu untersuchen, war zunächst deren Trennung notwendig. Dazu sollte eine geeignete HPLC-Trennung mithilfe einer chiralen stationären Phase etabliert werden. Auf diese Weise könnte nicht nur eine halb-präparative Trennung der Enantiomere erfolgen, sondern auch ein schneller Nachweis des *ee* erbracht werden. Anschließend müsste die Konfiguration der Enantiomere bestimmt werden, um die dann ermittelte biologische Aktivität einer definierten Struktur zuordnen zu können. Die Basislinientrennung der Enantiomere war für eine Bestimmung des *ee* sowie für die geplante präparative Trennung von wesentlicher Bedeutung.

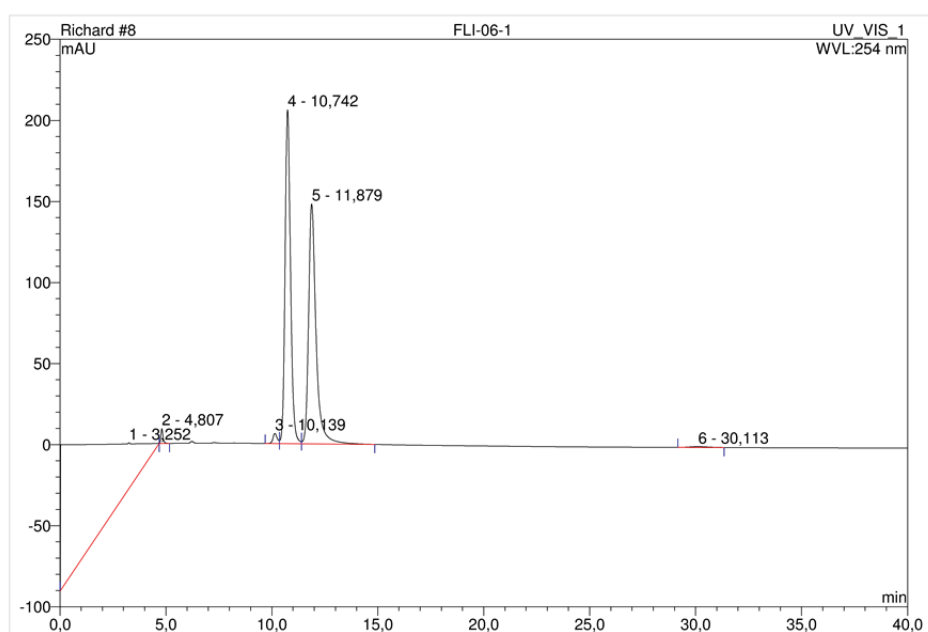
Zur analytischen Trennung der Enantiomere wurde das racemische Gemisch von DHP **FLI-06** im Fließmittel gelöst und auf einer Chromatographiesäule der Firma Chiralpak<sup>®</sup> (IA<sup>TM</sup>; Partikelgröße 5 µm; Ø 4.6 mm x L 250 mm) untersucht.

Mit einer Fließmittelzusammensetzung von Hexan/*iso*-PrOH 9:1 wurde die Enantiomerentrennung nicht beobachtet (Abbildung 239).



**Abbildung 239:** Versuch einer Trennung der Enantiomere des DHP **FLI-06**

Die Verwendung von Hexan/EtOH 9:1 zeigte eine Trennung der Enantiomere, jedoch war der geringe Unterschied der Retentionszeiten ( $\Delta t_R = 1.1$  min) für die geplante präparative Isolierung der Enantiomere nicht ausreichend (Abbildung 240).



**Abbildung 240:** Trennung der Enantiomere des DHP **FLI-06**

Durch Verringerung des Ethanol-Anteils sollte eine höhere Interaktion der Enantiomere mit der stationären Phase und somit eine verbesserte Peakseparation erreicht werden (Abbildung 241).

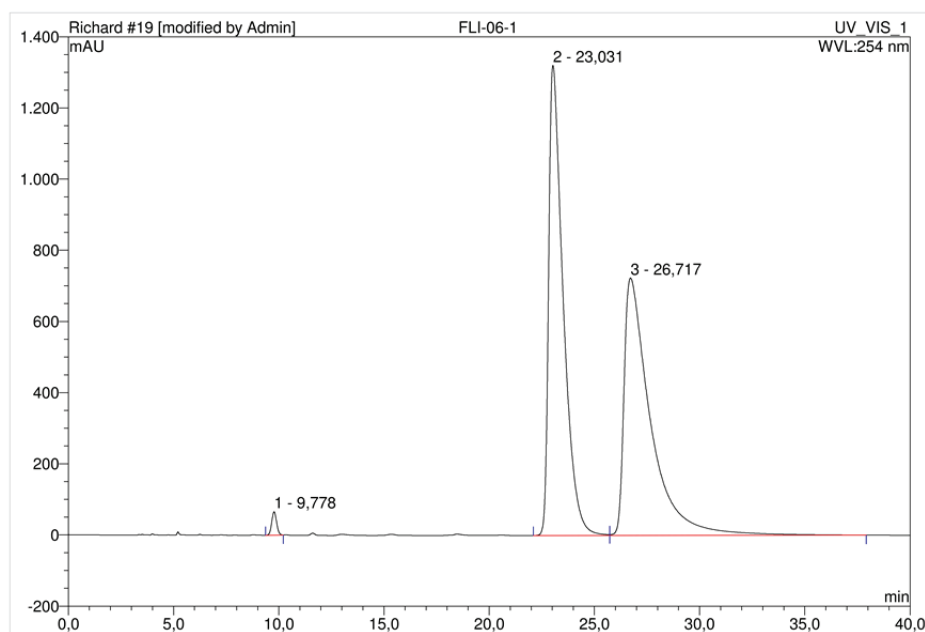


Abbildung 241: Trennung der Enantiomere des DHP FLI-06

Die Fließmittelzusammensetzung Hexan/EtOH 95:5 führte zu einer verbesserten Peaktrennung ( $\Delta t_R = 3.7$  min). Die Löslichkeit des Racemats im Fließmittel wurde zu ca. 4 mg/mL ermittelt. Durch die erhöhte Trennleistung konnten auch größere Injektionsmengen bis zu 100  $\mu$ L (0.4 mg) des racemischen Gemischs appliziert werden. So wurden durch wiederholte chromatografische Racemattrennung die Enantiomere **FLI-06-A** ( $t_R = 23.0$  min) mit 3.6 mg (7.4  $\mu$ mol) und **FLI-06-B** ( $t_R = 26.7$  min) mit 2.1 mg (4.9  $\mu$ mol) isoliert (Abbildung 242).

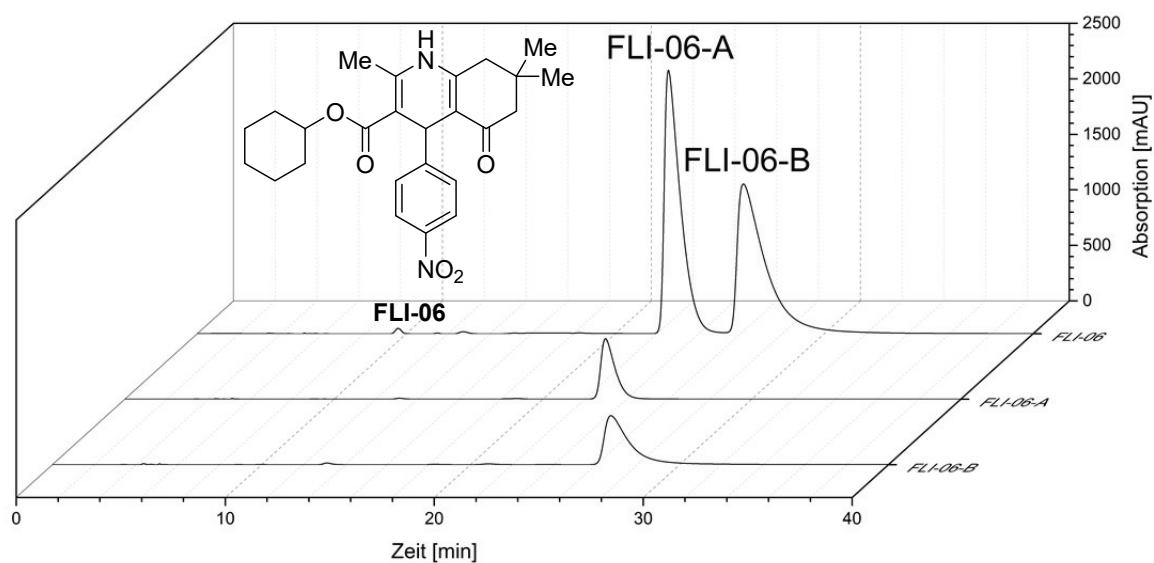
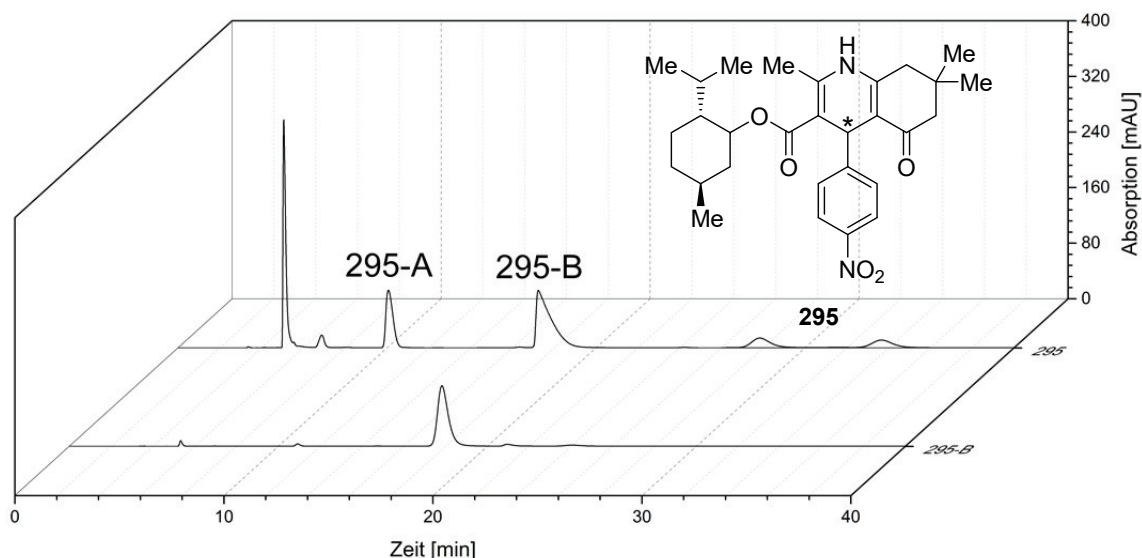


Abbildung 242: Nachweis der Trennung der Enantiomere des DHP FLI-06

Die Enantiomere **FLI-06-A** ( $[\alpha]_D = +21.4 \pm 1.1$  (EtOH; 21.1 °C; 4.4 g/100 mL)) und **FLI-06-B** ( $[\alpha]_D = -21.1 \pm 1.1$  (EtOH; 21.4 °C; 4.4 g/100 mL)) zeigten in EtOH gelöst einen diametralen spezifischen Drehwert. Mit den reinen Enantiomeren **FLI-06-A** und **FLI-06-B** in Händen sollte deren Konfiguration zugeordnet werden. Da jedoch die isolierte Menge der Enantiomere nicht ausreichte, um einen Einkristall für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, konnte eine direkte Ermittlung der Konfiguration nicht erfolgen.

### 2.3.7.2. Ermittlung der Konfiguration

Bei der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses (*dr*) von DHP **295** mit (-)-Menthylester wurde die Anreicherung eines Diastereomers durch Kristallisation aus Acetonitril beobachtet (Abbildung 243).



**Abbildung 243:** Chromatogramm des DHP **295** (Hexan/EtOH 95:5)

Chromatogramm 2 (blau) zeigt das Gemisch der Diastereomere nach der DHP-Synthese und chromatografischer Reinigung. Das Verhältnis der Diastereomere **295-A** ( $t_R = 10.2$  min) und **295-B** ( $t_R = 17.4$  min) konnte anhand der Integrale zu  $dr = 41:59$  ermittelt werden. Nach der Umkristallisation aus MeCN konnte mittels chiraler HPLC ausschließlich Verbindung **295-B** nachgewiesen werden.

So konnten 103 mg (0.21 mmol) des Diastereomers **295-B** isoliert werden. Diese Menge war ausreichend, um einen Einkristall für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten (Abbildung 244).

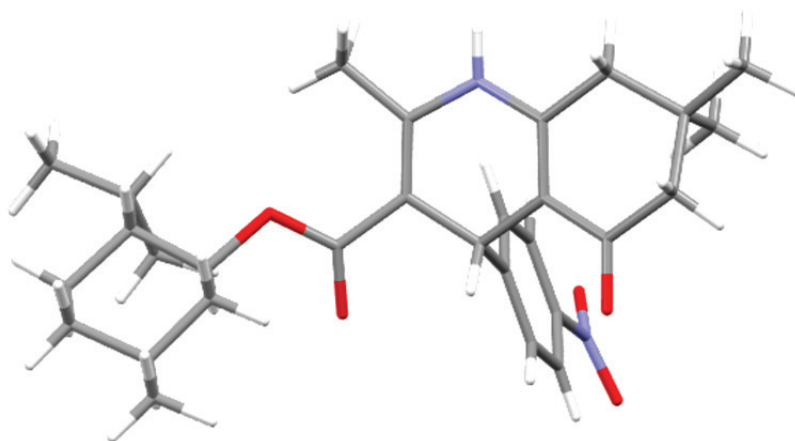


Abbildung 244: Kristallstruktur des DHP **295-B**

So konnte dem stereogenen C-Atom des DHP-Rings **295-B** die *S*-Konfiguration zugeordnet werden. Damit ergibt sich für DHP **295-B** [im Folgenden DHP **295-(S)**] die in Abbildung 245 gezeigte Struktur.

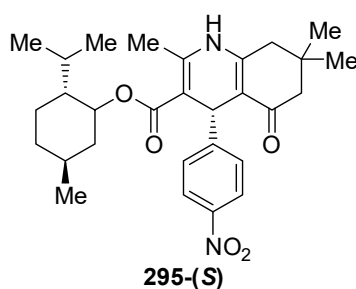


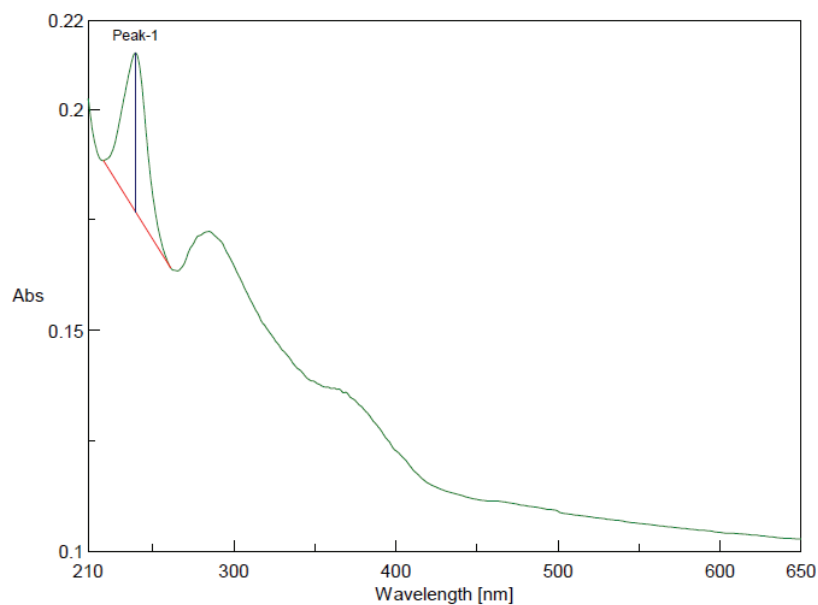
Abbildung 245: Struktur des DHP **295-(S)**

Nun galt es, mittels der gewonnenen Informationen die Konfiguration der Enantiomere **FLI-06-A** und **FLI-06-B** zu bestimmen. Ein einfacher Vergleich der Drehwerte war jedoch wegen des (-)-Menthylesters, der die optische Aktivität der Verbindung **295** beeinflusst, nicht möglich. Es musste daher eine Methode gewählt werden, die in erster Linie die Chiralität des DHP-Rings berücksichtigt. Die Bestimmung der Elliptizität mittels Circular dichroismus (CD) ist eine wichtige Methode zur Charakterisierung chiraler Moleküle durch Bestimmung der unterschiedlichen Absorption links- und rechts-drehenden polarisierten Lichts.<sup>[274],[275]</sup>

Zur Bestimmung der Elliptizität mussten die Absorptionsmaxima von **FLI-06** und **295-(S)** ermittelt werden. Die maximale Absorption ist dem konjugierten  $\pi$ -Elektronensystem des Nitrophenylrings zuzuordnen. Da die aromatischen Reste der DHP **295** und **FLI-06** identisch waren, wurde von einer ähnlichen Absorption der Verbindungen ausgegangen. Damit wäre

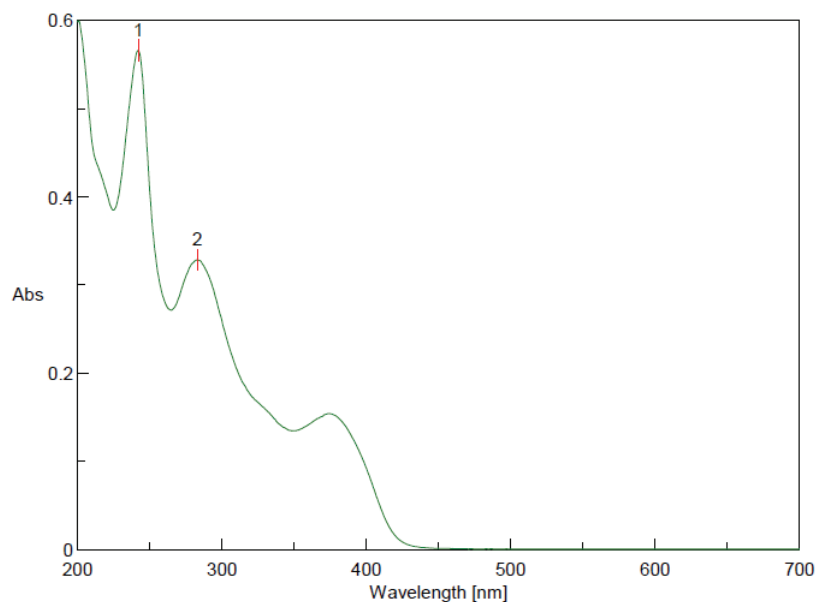
die Ermittlung der Elliptizität im Wesentlichen unabhängig von der optischen Aktivität des Menthylesters möglich.

Das Absorptionsmaximum von **FLI-06** in Ethanol lag bei 240 nm (Abbildung 246).



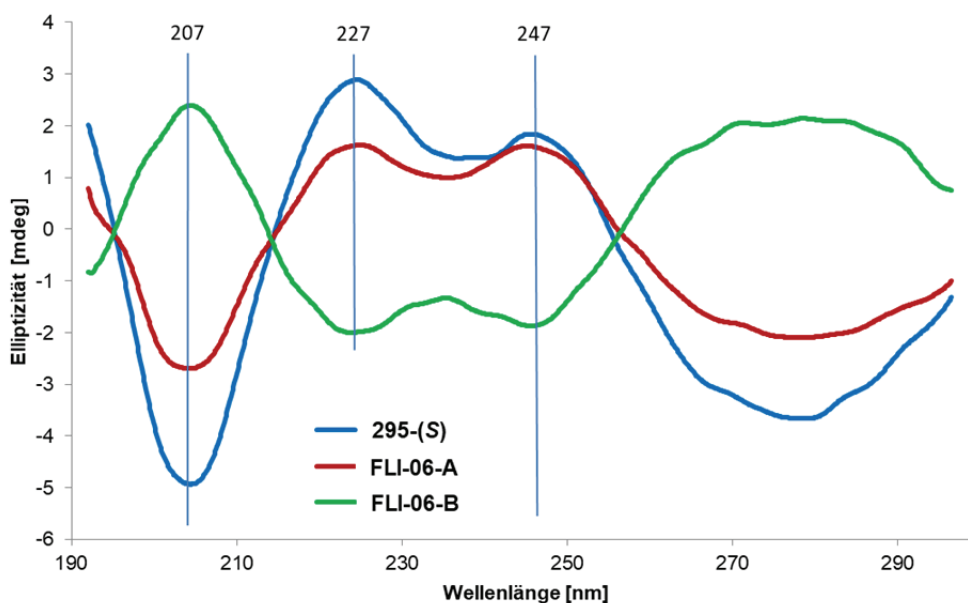
**Abbildung 246:** Absorptionsspektrum von DHP **FLI-06** in EtOH

Erwartungsgemäß konnte das Absorptionsmaximum des DHP **295** bei 242 nm ermittelt werden (Abbildung 247).



**Abbildung 247:** Absorptionsspektrum des DHP **295** in EtOH

Die Bestimmung der Elliptizität des DHP **295-(S)** sowie der beiden Enantiomere **FLI-06-A** und **FLI-06-B** erfolgte demnach im Bereich von 200 nm bis 300 nm (Abbildung 248).



**Abbildung 248:** Vergleich der ermittelten Elliptizitäten der DHP **295-(S)**, **FLI-06-A** und **FLI-06-B**

Der spiegelbildliche Verlauf der Elliptizität der Verbindungen **FLI-06-A** (schwarz) und **FLI-06-B** (rot) bestätigt deren Enantiomerenreinheit. Zudem konnte eine ähnliche Elliptizität von **FLI-06-A** und **295-(S)** (blau) beobachtet werden. Daher kann von einer gleichen Chiralität ausgegangen werden. Damit wurde belegt, dass **FLI-06-A** dem (S)-Enantiomer und **FLI-06-B** dem (R)-Enantiomer entspricht. Im Folgenden werden diese Verbindungen **FLI-06-(S)** und **FLI-06-(R)** genannt.

Diese Vorgehensweise zur Strukturaufklärung zeigte, dass die einfache Bestimmung des Drehwertes einen Hinweis auf die Konfiguration der enantiomerenreinen DHP gibt. Voraussetzung ist, die DHP verfügen nicht über zusätzliche chirale Zentren. Diese Methode konnte auch bei geringen Stoffmengen angewandt werden und erleichtert so die Zuordnung der Konfiguration immens.

Die Ermittlung der biologischen Aktivität der Enantiomere **FLI-06-(S)** und **FLI-06-(R)** machte eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Konfiguration offensichtlich (Tabelle 78).

**Tabelle 78:** Biologische Aktivität der Enantiomere **FLI-06-(S)** und **FLI-06-(R)**

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.2	2.2 ± 1.1	<b>FLI-06</b>
<b>FLI-06-(S)</b>	2.3 ± 0.7	-	1.07 ± 0.3	<b>FLI-06</b>
<b>FLI-06-(R)</b>	> 100	-	-	unspezifisch



So wurde beobachtet, dass die Modulierung des Notch-Signalwegs ausschließlich auf das (S)-Enantiomer zurückzuführen ist. DHP **FLI-06-(R)** wies keine Wirkung auf.

Dies ist ein weiterer Hinweis für eine targetspezifische Wechselwirkung der DHP mit einer Bindetasche. Um diesen Sachverhalt durch weitere Daten zu stützen, war eine enantioselektive Darstellung der DHP von großem Interesse.

### 2.3.7.3. Versuche zur enantioselektiven Synthese

Eine Variante der enantioselektiven DHP-Synthese mittels chiraler BINOL-Phosphorsäurediester beschrieben Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> als hoch selektiv (*ee* = 98%). Diese organokatalysierte 4KR<sup>[126]</sup> zeigte deutliche Parallelen zur Darstellung gekreuzter DHP in dieser Arbeit und sollte daher auf die eigene Synthese angewandt werden (Abbildung 249).

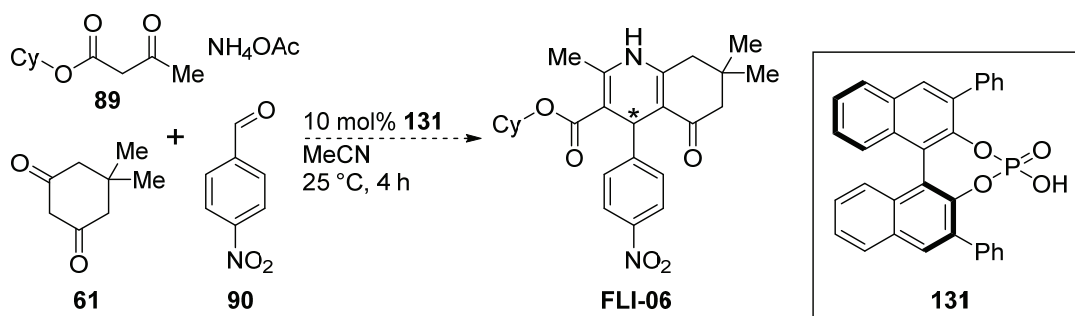


Abbildung 249: Geplante enantioselektive Synthese des DHP **FLI-06**

Dazu sollte zunächst die Darstellung des Phosphorsäurediesters **131** nach Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> nachvollzogen werden (Abbildung 250).

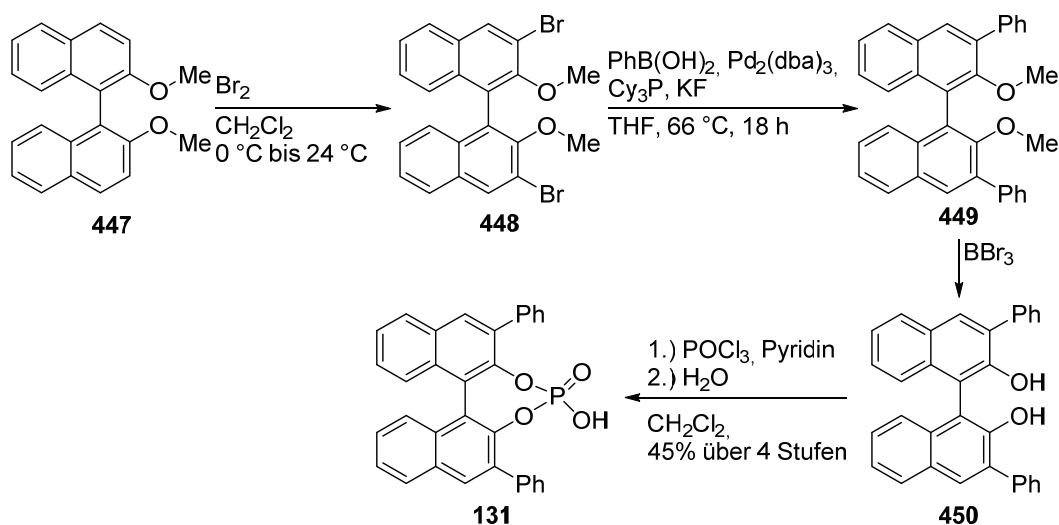


Abbildung 250: Darstellung des Organokatalysators **131** nach Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup>

Die Autoren beschrieben zunächst die  $\alpha$ -Bromierung von BINOL-Dimethylether **447** zu Verbindung **448**. Anschließende Kreuzkupplungsreaktion mit Phenylboronsäure würde das

funktionalisierte BINOL **449** ergeben. Nachfolgende Spaltung des Methylesters mit  $\text{BBr}_3$  sollte das Diol **450** ergeben. Durch Umsetzung mit Phosphorylchlorid und anschließende Hydrolyse sollte Phosphorsäurediester **131** mit einer beschriebenen Gesamtausbeute von 45% über 4 Stufen erhalten werden.

Ausgehend von (*R*)-BINOL **451** sollte die Schützung des Diols erfolgen. Da das MOM-Acetal eine starke *ortho*-dirigierende Wirkung aufweist,<sup>[171],[276],[277]</sup> wurde diese Schutzgruppe im Hinblick auf die geplante Halogenierung des Methylethers **448** vorgezogen.<sup>[126],[278],[279],[280],[281]</sup> Die Umsetzung von (*R*)-BINOL **451** mit NaH und MOMCl erfolgte in THF bei Raumtemperatur über 16 h. Acetal **452** wurde mit einer Ausbeute von 72% isoliert (Abbildung 251).

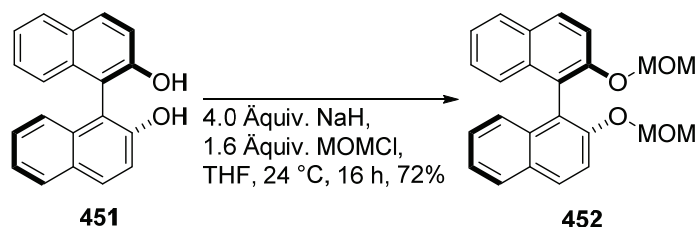


Abbildung 251: Darstellung der Verbindung **452**

Bei der anschließenden Halogenierung<sup>[126]</sup> des BINOL **452** mit  $\text{Br}_2$  in Dichlormethan bei 0 °C trat jedoch eine unselektive Mehrfachhalogenierung auf. Daher wurde eine alternative Funktionalisierung durch Halogen-Metallaustausch mit Iod und BuLi untersucht (Abbildung 252).

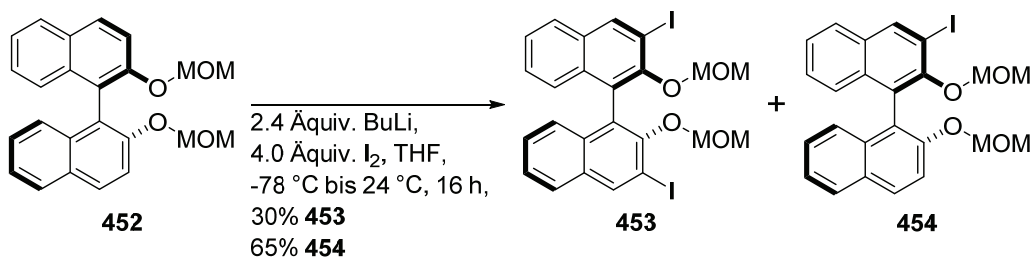


Abbildung 252: *ortho*-Iodierung des BINOL **452**

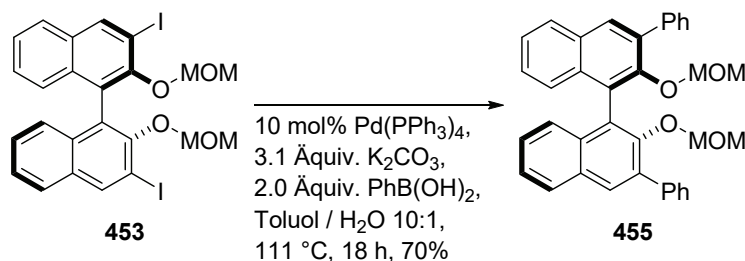
Diese Umsetzung führte zwar zu einer selektiven *ortho*-Iodierung mit einer Ausbeute des Diiod-BINOL **453** von 30%, jedoch wurde das monoiodierte BINOL **454** mit 65% Ausbeute als Hauptprodukt isoliert. Die wiederholte Umsetzung des BINOL **454** mit BuLi und  $\text{I}_2$  ergab die diiodierte Verbindung **453** (30%).

Die Suzuki-Kupplung von BINOL **453** mit Phenylboronsäure wurde zunächst mit 10 mol% Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) untersucht (Tabelle 79).<sup>[282],[283],[284]</sup>

**Tabelle 79:** Versuche der Kreuzkupplung

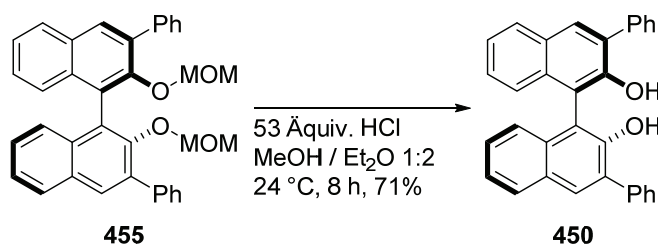
Lösungsmittel	Base	T [°C]	t [h]	Produkt
1,2-Dimethoxyethan <sup>[283]</sup>	2 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100	18	-
1,2-Dimethoxyethan <sup>[284]</sup>	CsF	85	18	-
Toluol/H <sub>2</sub> O (10:1)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	111	18	<b>455</b>

Bei der Kreuzkupplung nach Snieckus *et al.*<sup>[283]</sup> in 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und 1,2-Dimethoxyethan bei Siedetemperatur wurde keine Umsetzung nachvollzogen. Auch in 1,2-Dimethoxyethan mit CsF<sup>[284]</sup> wurde keine Umsetzung beobachtet. Nur bei der Reaktion in Toluol und Wasser erfolgte die Darstellung des BINOL **455** mit einer Ausbeute von 70% (Abbildung 253).



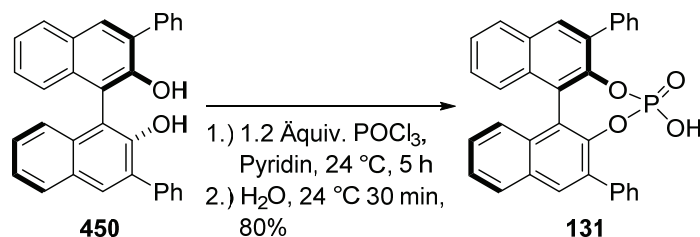
**Abbildung 253:** Darstellung des BINOL **455**

Die Spaltung des MOM-Acetals zu Verbindung **450** erfolgte mit HCl in Methanol und Diethylether über 8 h bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 71% (Abbildung 254).



**Abbildung 254:** Darstellung des BINOL **450**

Die Darstellung des Organokatalysators **131** gelang mit POCl<sub>3</sub> und anschließender Hydrolyse in einer Ausbeute von 80%.

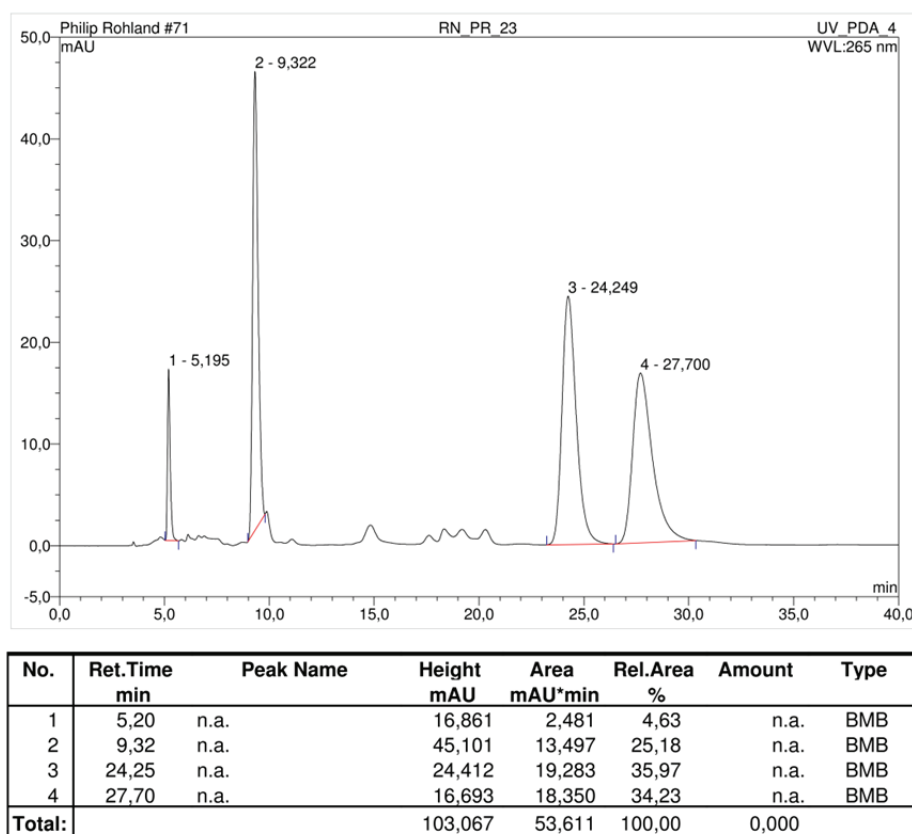


**Abbildung 255:** Darstellung des Phosphorsäurediesters **131**

Die Verifizierung des Produkts **131** erfolgte durch Drehwertermittlung und Vergleich mit Literaturwerten<sup>[285]</sup>. Katalysator **131** wurde so über 5 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 8% dargestellt.

Mit diesem chiralen Phosphorsäurediester **131** konnte nun die von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschriebene enantioselektive 4KR untersucht werden.

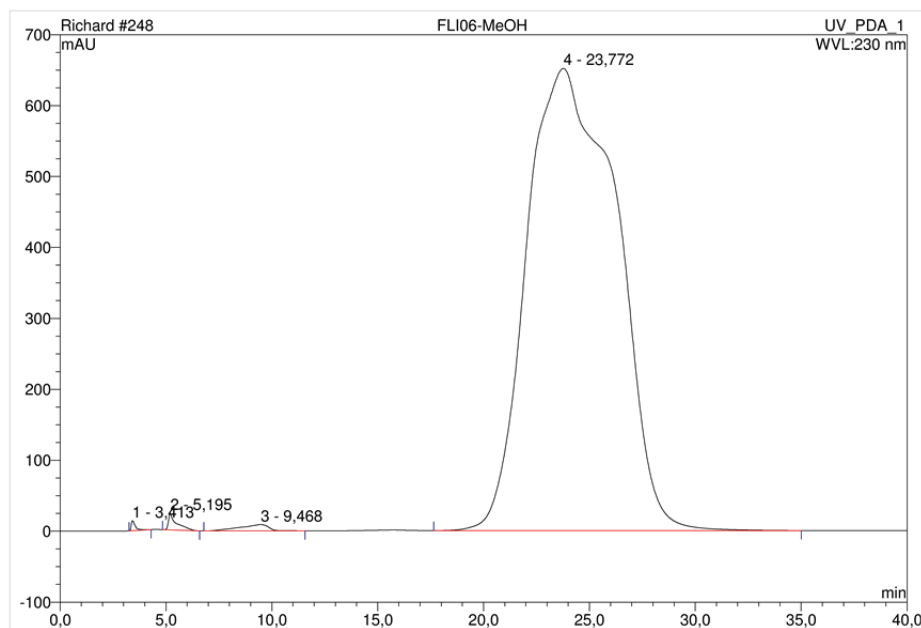
4-Nitrobenzaldehyd (**90**), Dimedon (**61**), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) und Ammoniumacetat wurden in MeCN in Anwesenheit von 10 mol% des Katalysators **131** umgesetzt. Die Reaktionskontrolle mittels chiraler HPLC (Hexan / EtOH 95:5) zeigte jedoch ein racemisches Gemisch des DHP **FLI-06** (Abbildung 256).



**Abbildung 256:** Überprüfung des *ee* mittels chiraler HPLC [ $t_R$  **FLI-06-(S)** = 24.2 min;  $t_R$  **FLI-06-(R)** = 27.7 min]

Da die Ausgangskomponenten der 4KR in Acetonitril schlecht löslich waren, wurde das Experiment in Methanol wiederholt. Auch hier konnte keine Anreicherung eines Enantiomers beobachtet werden.

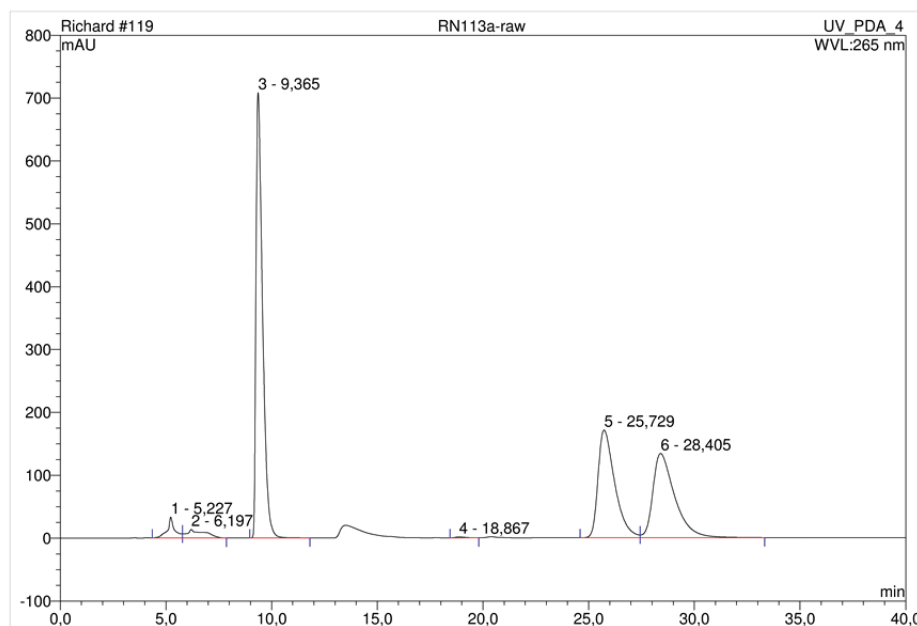
Bereits zuvor wurde festgestellt, dass die Qualität der Enantiomerentrennung durch chirale HPLC entscheidend vom Lösungsmittel des Analyten beeinflusst wird. Wurde der Analyt direkt aus der Reaktionslösung entnommen, wurde eine deutlich schlechtere Trennung der Enantiomere beobachtet (Abbildung 257).



**Abbildung 257:** Chromatogramm des direkt aus der Reaktionslösung entnommenen Analyten [ $t_R$  **FLI-06** = 23.8 min]

Da die ermittelte Retentionszeit  $t_R = 23.8$  min in etwa der des Enantiomers **FLI-06-(S)** ( $t_R = 24.2$  min) entsprach, könnte es schnell zu einer fälschlichen Annahme einer enantioselektiven Synthese kommen. Daher musste streng darauf geachtet werden, dass eine Untersuchung des *ee* nur mit im Fließmittel gelösten Analyten erfolgte.

Um die katalytische Wirkung des Phosphorsäurediesters **131** nachzuvollziehen, wurde das von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> beschriebene Experiment untersucht. Die Umsetzung von 3-Oxobuttersäureethylester (**55**), Benzaldehyd (**75**), Dimedon (**61**) und Ammoniumacetat erfolgte in Anwesenheit von 10% Phosphorsäurediester **131** in Acetonitril bei Raumtemperatur. Jedoch konnte auch in diesem Experiment keine enantioselektive Synthese des DHP **132** beobachtet werden (Abbildung 258).



No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	5,23	n.a.	33,288	13,203	2,20	n.a.	BM
2	6,20	n.a.	13,599	13,120	2,19	n.a.	MB
3	9,37	n.a.	708,451	255,203	42,60	n.a.	BMB
4	18,87	n.a.	1,442	0,735	0,12	n.a.	BMB
5	25,73	n.a.	171,371	156,844	26,18	n.a.	BM
6	28,41	n.a.	134,178	159,965	26,70	n.a.	MB
Total:			1062,329	599,071	100,00	0,000	

**Abbildung 258:** Chromatogramm der organokatalysierten 4KR von DHP **132** [ $t_R$  **132-A** = 25.8 min;  $t_R$  **132-B** = 28.4 min]

Die von Evans und Gestwicki<sup>[126]</sup> berichtete organokatalysierte enantioselektive Darstellung gekreuzter DHP konnte also nicht nachvollzogen werden.

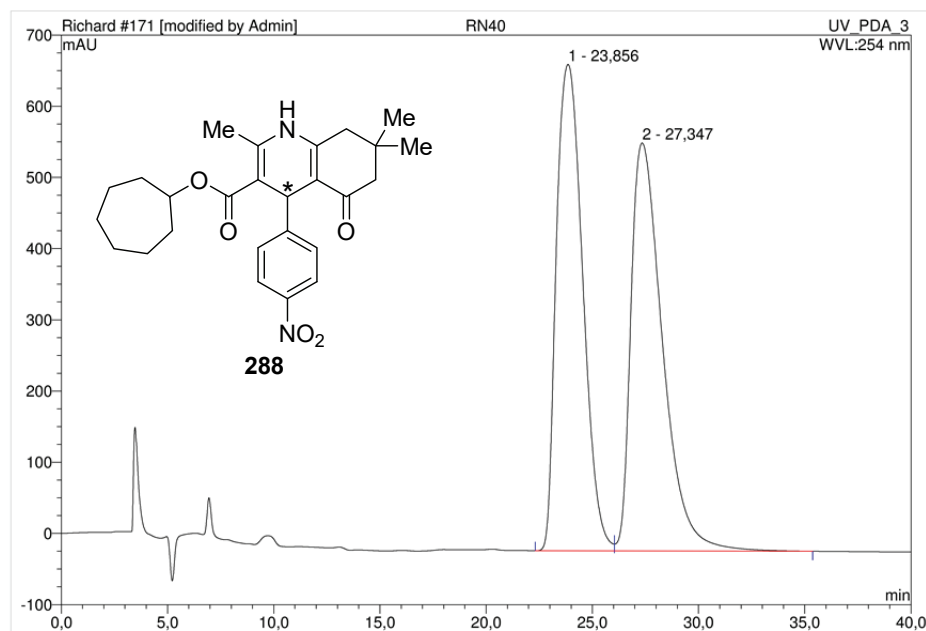
Daher musste die Trennung der Enantiomere, wie bei DHP **FLI-06**, präparativ mittels chiraler HPLC erfolgen.

#### 2.3.7.4. Bioaktivität weiterer enantiomerenreiner Verbindungen

Die beobachtete Enantioselektivität der Modulierung des Notch-Signalwegs ist ein wichtiges Indiz für eine spezifische Wechselwirkung mit einer Bindetasche. Um dies zu belegen, sollten die Enantiomere der wirksamsten DHP ebenfalls auf ihre biologische Aktivität untersucht werden. Dazu mussten diese zuvor mittels chiraler HPLC isoliert und durch Ermittlung des Drehwerts deren Konfiguration bestimmt werden.

Analog zur Trennung der Enantiomere des DHP **FLI-06** wurde auch für die folgenden Separationen die chirale Chromatographiesäule der Firma Chiralpak<sup>®</sup> (IA<sup>TM</sup>; Partikelgröße 5  $\mu$ m; Ø 4.6 mm x L 250 mm) verwendet.

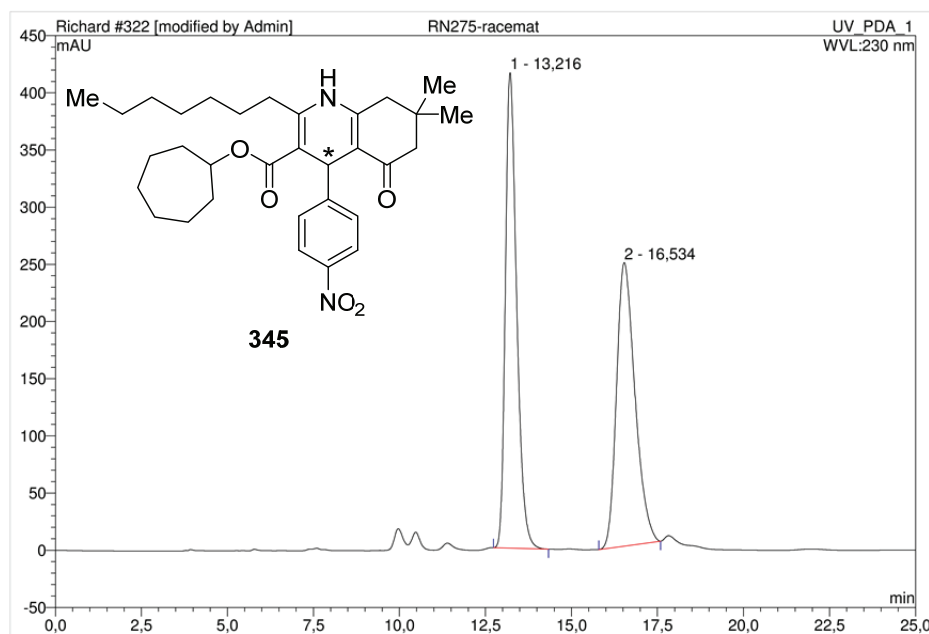
Die Trennung der Enantiomere des DHP **288** erfolgte bei einer Fließmittelzusammensetzung von Hexan/EtOH 95.5:4.5 mit einem Retentionszeitunterschied von  $\Delta t_R = 3.5$  min (Abbildung 259).



**Abbildung 259:** Trennung der Enantiomere von DHP **288** [ $t_R$  **288-(S)** = 23.9 min;  $t_R$  **288-(R)** = 27.3 min]

Durch Ermittlung der Drehwerte ( $[\alpha]_D = +20.9 \pm 0.9$  (EtOH; 21.0 °C; 4.5 g/100 mL)) konnte die Verbindung mit  $t_R = 23.9$  min dem Enantiomer **288-(S)** zugeordnet werden, das mit 4.6 mg (0.01 mmol) isoliert wurde. Entsprechend wurde Verbindung **288-(R)** ( $[\alpha]_D = -20.8 \pm 1.1$  (EtOH; 21.3 °C; 4.5 g/100 mL)) mit  $t_R = 27.4$  min in einer Menge von 4.8 mg (0.01 mmol) isoliert.

Die Trennung der Enantiomere des DHP **345** erfolgte bei einer Fließmittelzusammensetzung von Hexan/EtOH 95:5 mit  $\Delta t_R = 3.3$  min (Abbildung 260).

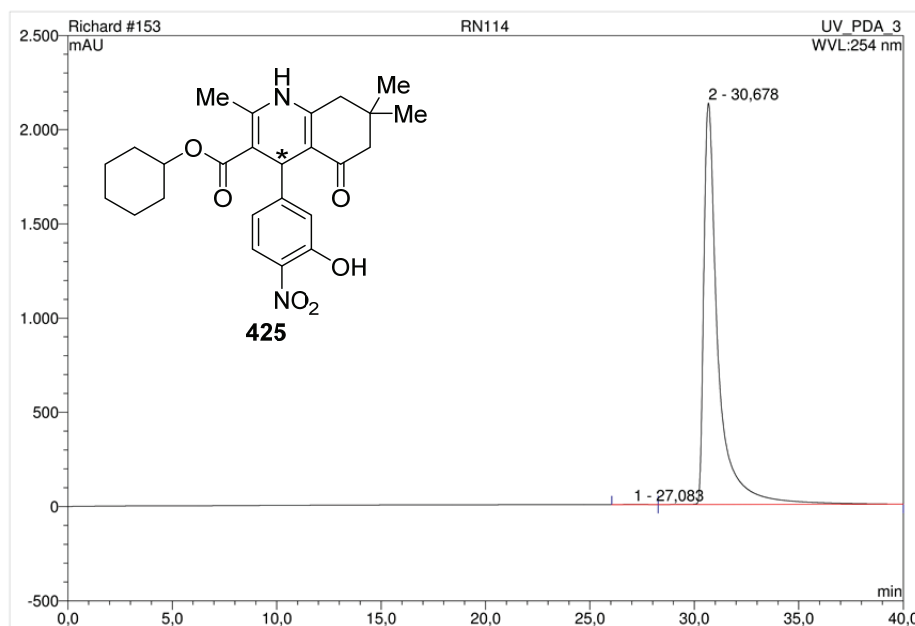


**Abbildung 260:** Enantiomerentrennung des DHP **345** [ $t_R$  **345-(S)** = 13.2 min;  $t_R$  **345-(R)** = 16.5 min]

Die Konfiguration der Enantiomere wurde durch Vergleich der Drehwerte bestimmt. Enantiomer **345-(S)** ( $t_R = 13.2$  min) wurde einem Drehwert  $[\alpha]_D = +20.1 \pm 0.9$  (EtOH; 21.0 °C; 2.0 g/100 mL) zugewiesen und mit 3.7 mg (0.1 mmol) isoliert. DHP **345-(R)** ( $t_R = 16.5$  min) wurde mit 3.4 mg (0.1 mol) erhalten. Der Drehwert dieses Enantiomers belief sich auf  $[\alpha]_D = -20.5 \pm 0.9$  (EtOH; 21.0 °C; 2.0 g/100 mL).

Die polare 3-Hydroxy-4-nitrophenyl-Gruppe des DHP **425** erwies sich für die Trennung der Enantiomere problematisch. Wegen deren starker Wechselwirkung mit der stationären Phase musste die Löslichkeit des DHP **425** im Eluenten deutlich erhöht werden (Abbildung 261).

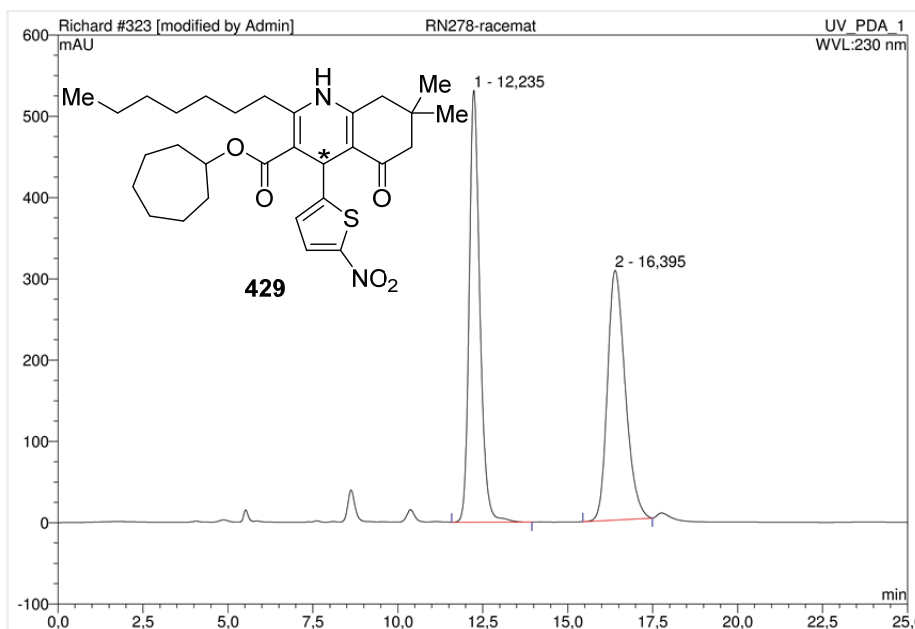




**Abbildung 261:** Versuch einer Enantiomerentrennung des DHP **425** mittels chiraler HPLC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 1:1 mit 0.5% Ethanol [ $t_R$  **425** = 30.7 min]

Für die Verbindung mit  $t_R = 30.7$  min konnte keine Drehung des polarisierten Lichts beobachtet werden. Eine Trennung der Enantiomere des DHP **425** gelang also nicht.

Die Trennung der Enantiomere des DHP **429** erfolgte isokratisch bei Hexan/Ethanol 95:5 mit  $\Delta t_R = 4.2$  min (Abbildung 262).



**Abbildung 262:** Enantiomerentrennung des DHP **429** [ $t_R$  **429-(S)** = 12.2 min;  $t_R$  **429-(R)** = 16.4 min]

Auch hier erfolgte die Zuweisung der Enantiomere durch Drehwertvergleich. 2.1 mg (3.9  $\mu$ mol) des DHP **429-(R)** ( $[\alpha]_D = -17.8 \pm 1.4$  (EtOH; 21.0 °C; 2.1 g/100 mL);

$t_R = 16.4$  min) wurden isoliert. Von Enantiomer **429-(S)** ( $[\alpha]_D = +17.1 \pm 1.1$  (EtOH; 21.0 °C; 2.1 g/100 mL);  $t_R = 12.2$  min) wurden 2.4 mg (4.4  $\mu$ mol) erhalten.

Die biologische Aktivität der enantiomerenreinen Verbindungen sind in Tabelle 80 aufgeführt.

**Tabelle 80:** Biologische Aktivität der Enantiomere

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	SEAP EC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]	Phänotyp
<b>FLI-06</b>	$2.3 \pm 0.8$	$2.0 \pm 0.2$	$2.2 \pm 1.1$	<b>FLI-06</b>
<b>288</b>	$3.1 \pm 0.3$	$4.9 \pm 1.9$	$2.9 \pm 1.5$	<b>FLI-06</b>
<b>288-(S)</b>	$1.0 \pm 0.3$	-	$0.9 \pm 0.6$	<b>FLI-06</b>
<b>288-(R)</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>345</b>	$1.6 \pm 1.0$	$2.5 \pm 1.5$	-	<b>FLI-06</b>
<b>345-(S)</b>	$1.1 \pm 0.2$	$1.4 \pm 0.6$	$0.6 \pm 0.1$	<b>FLI-06</b>
<b>345-(R)</b>	> 100	-	$10.7 \pm 0.8$	unspezifisch
<b>429</b>	$1.8 \pm 0.7$	$5.1 \pm 1.1$	$2.2 \pm 1.4$	<b>FLI-06</b>
<b>429-(S)</b>	$2.8 \pm 0.5$	$3.7 \pm 1.0$	$1.4 \pm 0.2$	<b>FLI-06</b>
<b>429-(R)</b>	> 100	-	$10.7 \pm 0.8$	unspezifisch

Die Untersuchung der enantiomerenreinen Verbindungen belegte, dass die beobachtete **FLI-06**-phänotypische Modulierung des Notch-Signalwegs ausschließlich dem (*S*)-Enantiomer zuzuordnen ist. Die (*R*)-Enantiomere erwiesen sich stets als quasi biologisch inaktiv. Dies bekräftigt die Annahme einer selektiven Wechselwirkung mit einer Bindetasche.

Um diese Annahme zu belegen, ist es notwendig, den Wirkort des DHP zu lokalisieren.

### 2.3.8. Entwicklung von Dihydropyridinsonden

Ansatzpunkt für die Entwicklung molekularer Sonden war die mögliche Verlängerung der  $\beta$ -Ketoester-Seitenkette. Die Länge der Seitenkette wirkte sich offenbar nicht negativ auf die Targetselektivität aus. Dies deutet an, dass die Seitenkette aus einer hypothetischen Bindetasche herausragt, so dass hier weitere funktionelle Gruppen angeknüpft werden könnten.

Somit kann eine Verknüpfung des DHP mit Markierungssubstanzen, wie z. B. Farbstoffen, erfolgen. Dies könnte eine Lokalisierung des DHP an dem noch unbekannten Target ermöglichen. Die Seitenkette dient dann als Linker zwischen DHP und Farbstoff.

Zur Funktionalisierung der Seitenkette wurden zwei Strategien verfolgt. Die Verknüpfung beider Moleküle kann durch Bildung einer schwer hydrolysierbaren Gruppe ermöglicht werden. Klassische Verbindungen sind dabei einerseits die Amidbindung, andererseits das Triazol. Während die Amidbindung vorrangig durch nukleophile Substitution realisiert wird, erfolgt die Darstellung des Triazols durch Klick-Reaktion<sup>[286],[287]</sup> zwischen einem Alkin und einem Azid.

Zunächst sollte die Darstellung einer molekularen Sonde durch Klick-Reaktion untersucht werden. Dies sollte durch Synthese eines DHP mit endständigem Alkin erfolgen. Dazu musste  $\beta$ -Ketoester **89** zunächst mit einem Alkin-funktionalisierten Alkylierungsmittel **457** umgesetzt werden.

Durch eine Appel-Reaktion von 5-Hexin-1-ol (**456**) mit  $\text{CBr}_4$  und  $\text{PPh}_3$  in Dichlormethan bei Raumtemperatur wurde das Bromid **457** mit einer Ausbeute von 35% dargestellt. So konnte eine Alkylierung der Seitenkette von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) durch Umsetzung mit NaH und BuLi in THF zu  $\beta$ -Ketoester **458** mit einem endständigen Alkin in 35% Ausbeute erfolgen (Abbildung 263).

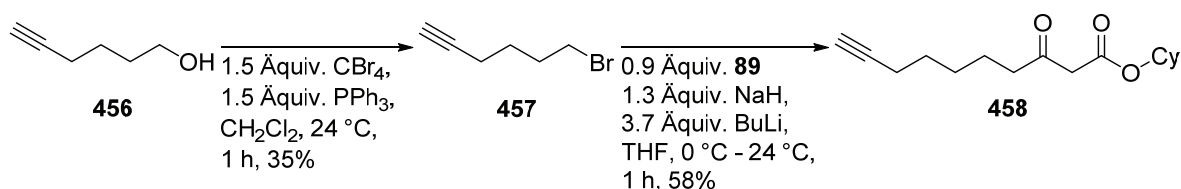


Abbildung 263: Darstellung des Bromids **457** und des  $\beta$ -Ketoesters **458**

Die Umsetzung von  $\beta$ -Ketoester **458** zum DHP **459** erfolgte in der 4KR bei Raumtemperatur über 16 h mit einer Ausbeute von 30% (Abbildung 264).

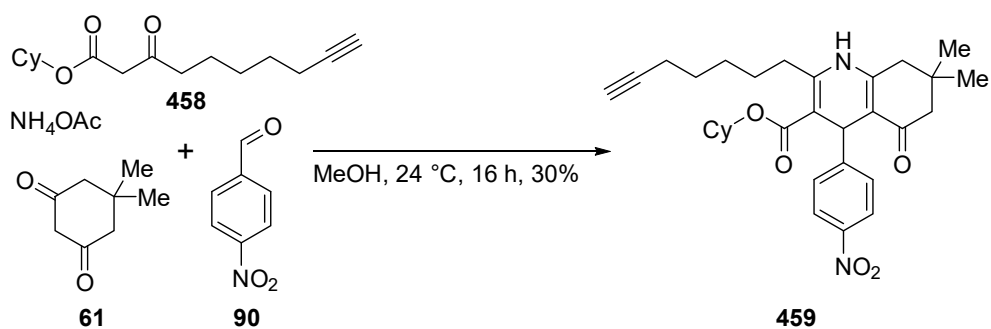


Abbildung 264: Darstellung des DHP **459**

Die Bedingungen für die geplante Klick-Reaktion wurden zunächst mit einem Testsystem ermittelt. Dabei stand die Berücksichtigung der Redox-Aktivität von CuI auf den DHP-Ring im Vordergrund. Die Umsetzung von **459** mit Benzylazid **460** zu Triazol **461** erfolgte in beinahe quantitativer Ausbeute (Abbildung 265).<sup>[288]</sup>

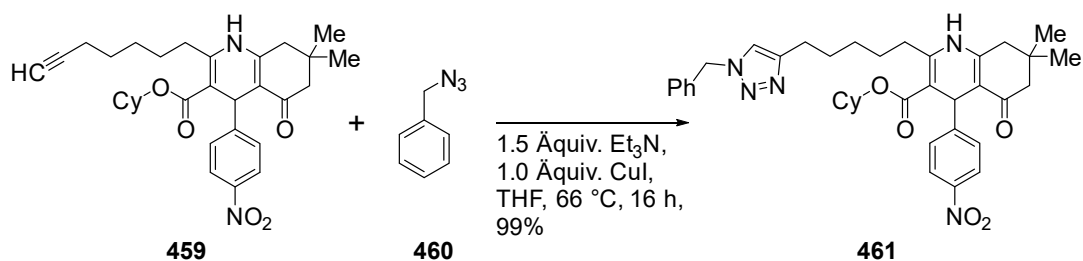


Abbildung 265: Klick-Reaktion mit Benzylazid **460**

Nachfolgende NMR-Charakterisierung des Reaktionsproduktes **461** belegte den Erhalt der DHP-Struktur mit charakteristischem *C-H*-Signal (rot) (Abbildung 266).

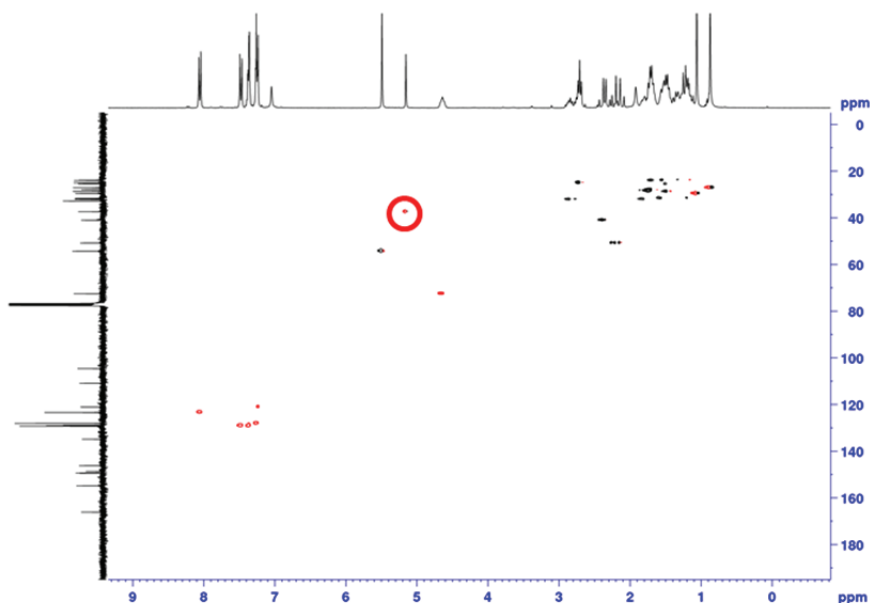


Abbildung 266: HSQC des DHP **461**

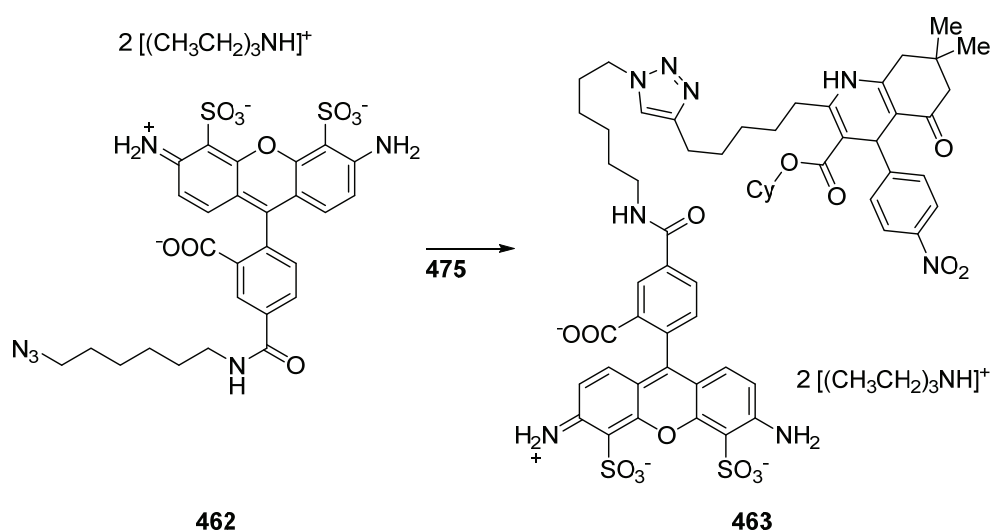
Bei der Ermittlung der biologischen Aktivität der DHP **459** und **461** wurde beobachtet, dass zwar DHP **459** die **FLI-06**-phänotypische Notch-Modulierung aufweist, nicht jedoch Triazol **461** (Tabelle 81).

**Tabelle 81:** Biologische Aktivität der DHP

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>459</b>	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4	<b>FLI-06</b>
<b>461</b>	> 100	-	-	unspezifisch

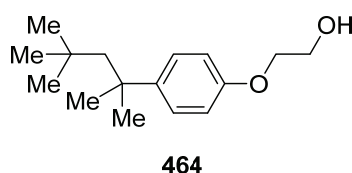
Dies kann bedeuten, dass das Triazol eine selektive Wechselwirkung mit der hypothetischen Bindetasche verhindert oder dass Verbindung **461** nicht mehr zellgängig ist.

Der Arbeitsgruppe um Christoph Kaether<sup>[289]</sup> gelang es, die Zelle mit DHP **459** zu inkubieren und die nachfolgende Klick-Reaktion mit dem Fluoreszenzfarbstoff Alexa Fluor<sup>®</sup> 488 azid (**462**) zur molekularen Sonde **463** in der Zelle durchzuführen (Abbildung 267).<sup>[290],[291]</sup>



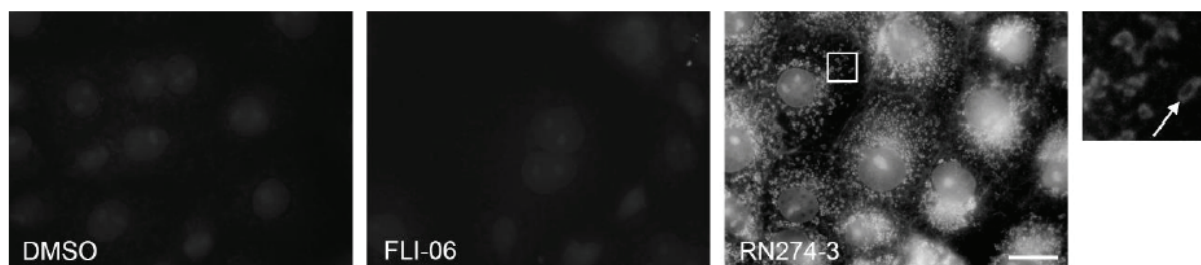
**Abbildung 267:** Fluoreszenzfarbstoff Alexa Fluor<sup>®</sup> 488 azid (**462**) und molekulare Sonde **463**

Dazu wurden die Zelllinien Hela-Kyoto fixiert, mit Alkin **459** für 2 h inkubiert sowie mit Triton-X (**464**) permeabilisiert (Abbildung 268).



**Abbildung 268:** Triton-X (**464**)

Im Vergleich der mit DMSO und **FLI-06** inkubierten Zelllinien, die nur ein Hintergrundsignal aufwiesen, zeigte die molekulare Sonde **463** eine spezifische Anfärbung (rechts) innerhalb der Zelle (Abbildung 269).<sup>[289]</sup>



**Abbildung 269:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen<sup>[289]</sup>

So wurde eine Kolokalisation der molekularen Sonde **463** und der Mitochondrien beobachtet. Ob durch die molekulare Sonde **463** eine **FLI-06**-phänotypische Inhibierung erfolgte, konnte jedoch aufgrund der vorhergehenden Fixierung und Permeabilisierung der Zelle nicht ermittelt werden.

Um zu überprüfen, ob es sich bei der beobachteten Kolokalisation um eine spezifische Wechselwirkung mit dem hypothetischen Target des DHP **FLI-06** handelt, wurde die Zelllinie Hela-Kyoto zunächst mit DHP **FLI-06**, dann mit Alkin **459** inkubiert. Erst im Anschluss erfolgte die Klick-Reaktion mit dem Fluoreszenzfarbstoff **462**. Würde bereits DHP **FLI-06** die hypothetische Bindetasche belegen, wäre durch die molekulare Sonde **463** nur noch eine geringe Fluoreszenz in den Mitochondrien zu erwarten. Somit könnte von einer selektiven Targetadressierung ausgegangen werden. Eine Abnahme der Kolokalisation der Sonde **463** und der Mitochondrien wurde jedoch nicht beobachtet.<sup>[289]</sup>

Es bleibt daher unklar, ob die beobachtete Kolokalisation auf einer Anreicherung des unspezifisch wirkenden (*R*)-Enantiomers der Sonde **463** basiert, oder durch die Klick-Reaktion mit dem Farbstoff **462** eine Bindung des DHP-Teils in der hypothetischen Bindetasche verhindert wurde. In diesem Fall würde nur ungebundenes DHP **459** zur molekularen Sonde **463** umgesetzt, die nicht mehr spezifisch wirksam wäre.

Daher sollten zunächst zwei Sonden mit unterschiedlichen Farbstoffen dargestellt und deren Wirkung auf das Testsystem untersucht werden. Die Kupplung des Farbstoffs könnte über eine Amidbindung erfolgen, da so eine zusätzliche Verlängerung der Seitenkette einfacher möglich wäre. Zudem sollten die enantiomerenreinen Sonden eingesetzt werden, um eine spezifische Kolokalisation von einer unspezifischen zu unterscheiden. Als dritter Schritt würde eine Verlängerung des Linkers, der Bindestelle zwischen dem Farbstoff und dem DHP,

angestrebt. Damit wäre es möglich, die sterische Hinderung des Farbstoffs räumlich stärker vom biologisch wirksamen Molekülanteil zu trennen.

Die Kupplung eines Farbstoffs durch ein Amid sollte klassischerweise durch Umsetzung eines Amins mit einem aktivierten Ester erfolgen. Dazu müsste ein endständiges Amin an der Seitenkette des DHP eingeführt werden. Ein freies Amin würde jedoch während der DHP-Synthese zu Nebenreaktionen führen. Deshalb war die Amin-Funktionalisierung der Seitenkette erst nach der 4KR möglich. Zunächst sollte die Seitenkette mit einem endständigen Alkohol funktionalisiert werden. Nach erfolgter DHP-Synthese könnte dieser durch Aktivierung zur Abgangsgruppe mittels nukleophiler Substitution in das Amin überführt werden.

Zur Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **467** wurde zunächst 6-Bromhexan-1-ol (**464**) mit Dihydropyran **465** als Acetal **466** geschützt. Die mit Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (PPTS) katalysierte Umsetzung<sup>[292],[293]</sup> erfolgte in Dichlormethan bei Raumtemperatur über 48 h mit 97% Ausbeute (Abbildung 270).

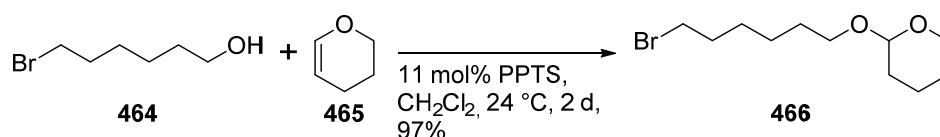


Abbildung 270: Darstellung des Bromids **466**

Durch die Schutzgruppe sollten mögliche Nebenreaktionen durch Deprotonierung des Alkohols in der geplanten Umsetzung mit dem Hauserschen Dianion vermieden werden.

Die Synthese des  $\beta$ -Ketoesters **467** erfolgte durch die Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecycloheptylester (**283**) mit NaH, BuLi sowie Bromid **466** bei Eisbadkühlung (Abbildung 271).

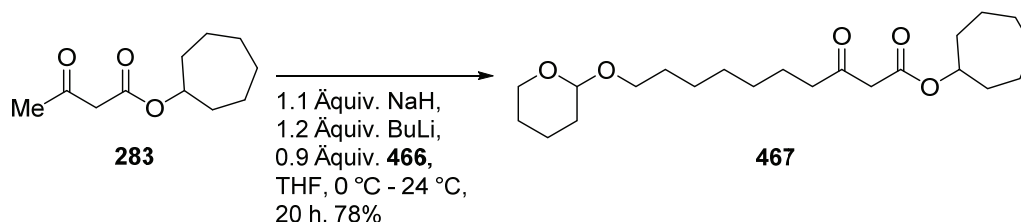


Abbildung 271: Darstellung des  $\beta$ -Ketoesters **467**

Um eine spezifische biologische Aktivität der molekularen Sonde von einer unspezifischen zu unterscheiden, war es notwendig, die Ergebnisse des Mikroskopieassays durch eine Negativkontrolle zu validieren.<sup>[294]</sup> Daher sollte der DHP-Grundkörper der molekularen

Sonde zum einen als bioaktive Verbindung mit 4-Nitrophenyl-Rest **469** und zum anderen als inaktives Molekül mit 4-Biphenyl-Gruppe **470** dargestellt werden (Abbildung 272).

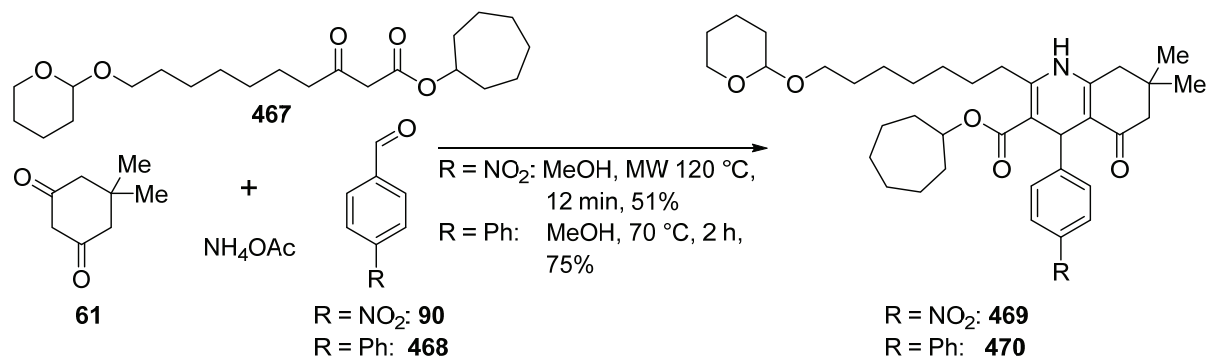


Abbildung 272: Darstellung der DHP **469** und **470**

So wurde  $\beta$ -Ketoester **467** in der Mikrowelle mit Dimedon (**61**), Ammoniumacetat und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) zu DHP **469** in 51% Ausbeute dargestellt. Das Experiment mit 4-Phenylbenzaldehyd (**468**) ergab bei der Umsetzung bei 70 °C über 2 h 75% des DHP **470**.

Die anschließende Schutzgruppenspaltung erfolgte mit HCl in Methanol bei Raumtemperatur mit einer Ausbeute von 91% zu DHP **471** sowie mit 96% Ausbeute zu DHP **472** (Abbildung 273).

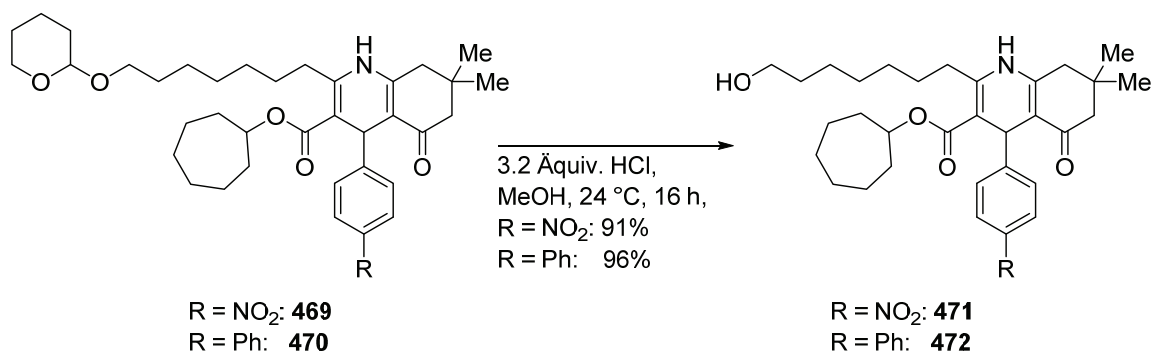


Abbildung 273: Darstellung der freien Alkohole **471** und **472**

Um nun das gewünschte Amin einzuführen, wurden die Alkohole **471** und **472** durch Umsetzung mit  $\text{Et}_3\text{N}$ , Tosylchlorid und Dimethylaminopyridin (DMAP) in die Tosyl-Abgangsgruppen **473** und **474** überführt (Abbildung 274). DHP **473** wurde mit 57% Ausbeute, Verbindung **474** mit 61% isoliert.



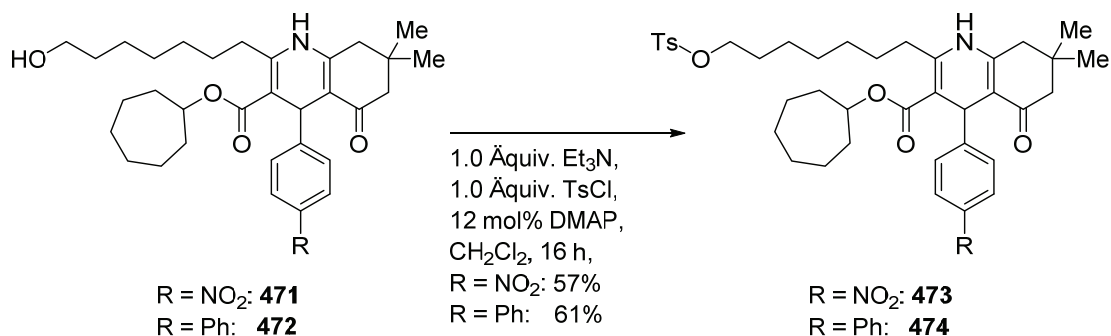


Abbildung 274: Darstellung der DHP **473** und **474**

Da bei der direkten Umsetzung mit Ammoniak die Möglichkeit einer Mehrfachalkylierung des Amins bestand, wurde zunächst die Tosyl-Gruppe mit  $\text{NaN}_3$  nukleophil substituiert (Abbildung 275).

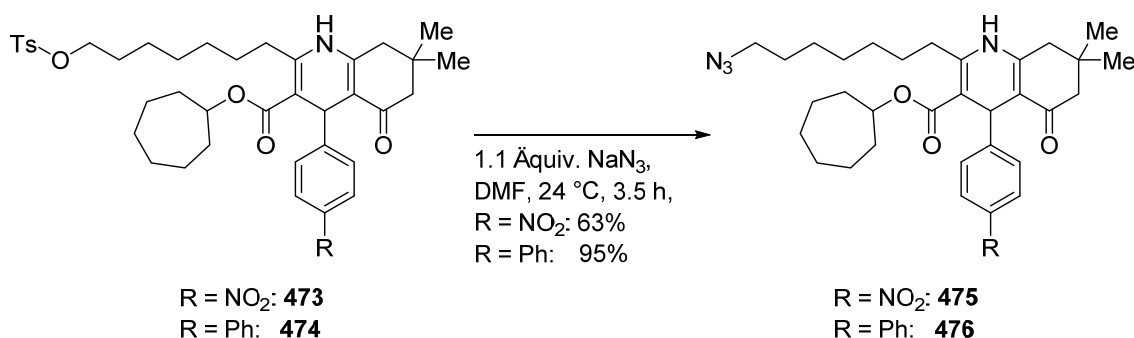


Abbildung 275: Darstellung der DHP **475** und **476**

Die Umsetzung in Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur ergab DHP **475** mit einer Ausbeute von 63% und Verbindung **476** mit 95% Ausbeute.

Die Darstellung der endständigen Amine **477** und **478** gelang durch Staudinger Reduktion mit Triphenylphosphin bei Siedetemperatur über 1 h mit einer Ausbeute von 93% für DHP **477** und in 91% Ausbeute für Verbindung **478** (Abbildung 276).

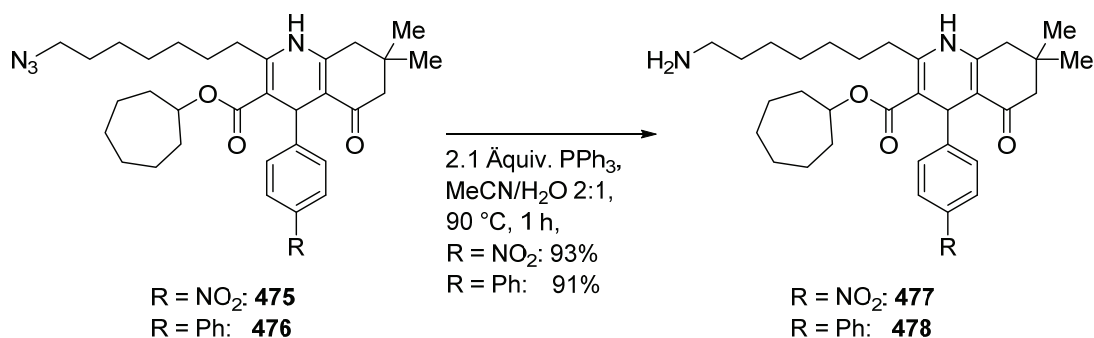


Abbildung 276: Darstellung der Amine **477** und **478**

Somit wurde Amin **477** über 7 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 12% dargestellt. Die Negativkontrolle **478** wurde mit einer Gesamtausbeute von 29% erhalten.

Die Entwicklung der biologischen Aktivität der dargestellten DHP wurde über den Syntheseverlauf mitverfolgt (Tabelle 82).

**Tabelle 82:** Biologische Aktivität der DHP

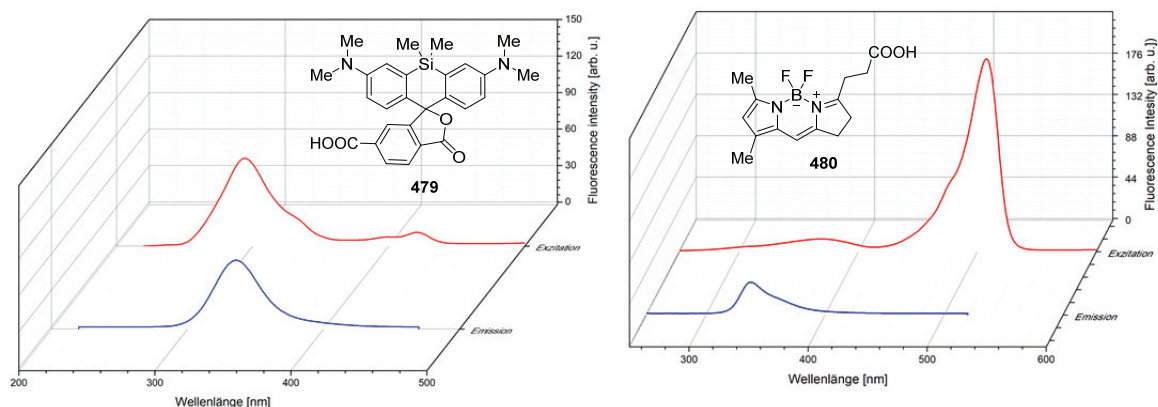
DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>469</b>	1.0 ± 0.4	-	1.8 ± 1.2	<b>FLI-06</b>
<b>471</b>	0.79 ± 0.2	0.6 ± 0.5	3.5 ± 0.8	γ-Sekretase
<b>473</b>	6.9 ± 1.6	8.8 ± 0.3	6.5 ± 1.9	unspezifisch
<b>475</b>	1.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.8 ± 0.1	<b>FLI-06</b>
<b>477</b>	> 100	24.1 ± 5.0	-	unspezifisch
<b>470</b>	0.4 ± 0.2	-	-	unspezifisch
<b>472</b>	22.6 ± 0.1	-	-	unspezifisch
<b>474</b>	6.9 ± 0.1	-	-	unspezifisch
<b>476</b>	2.1 ± 0.1	-	-	unspezifisch
<b>478</b>	18.6 ± 2.9	8.0 ± 1.4	11.1 ± 6.3	unspezifisch

Es zeigte sich eine Abhängigkeit der biologischen Aktivität der DHP von der Seitenkettenfunktionalisierung. DHP **469** mit Tetrahydropyran-Funktion zeigte eine Modulation des Notch-Signalwegs mit **FLI-06**-Phänotyp bei hoher Aktivität im eGFP-Assay (EC<sub>50</sub> = 1.0 ± 0.4 μM). Nach Spaltung des Acetals wies der freie Alkohol **471** jedoch eine hohe γ-Sekretase-Aktivität auf. Die unspezifische Wirkung des Tosylats **473** war aufgrund der hohen Reaktivität gegenüber Nukleophilen zu erwarten. Azid **475** zeigte erneut eine **FLI-06**-phänotypische Inhibierung des Notch-Signalwegs. Basierend auf den Ergebnissen der biologischen Aktivitäten der DHP mit Anilin-Derivaten (Kapitel 2.3.5.2.) erwies sich auch das Amin **477** als quasi biologisch inaktiv. Es ist zu erwarten, dass das basische Amin **477** unter physiologischen Bedingungen protoniert wird und daher schlecht zellgängig ist.<sup>[295]</sup> Ähnliches gilt auch für den polaren Alkohol **471**.<sup>[296]</sup>

Erwartungsgemäß wurde für die DHP mit 4-Biphenyl-Rest **470**, **472**, **474**, **476** und **478** eine unspezifische Wirksamkeit beobachtet.

Die Amin-Funktionalisierung des DHP **477** ermöglicht nun die Kupplung eines weiteren Moleküls durch ein Amid. Um die spezifische Wirkung der molekularen Sonde nachzuweisen, sollte durch Kupplung mit zwei unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen die Lokalisierung des DHP in der Zelle sichtbar gemacht werden: rot fluoreszierendes

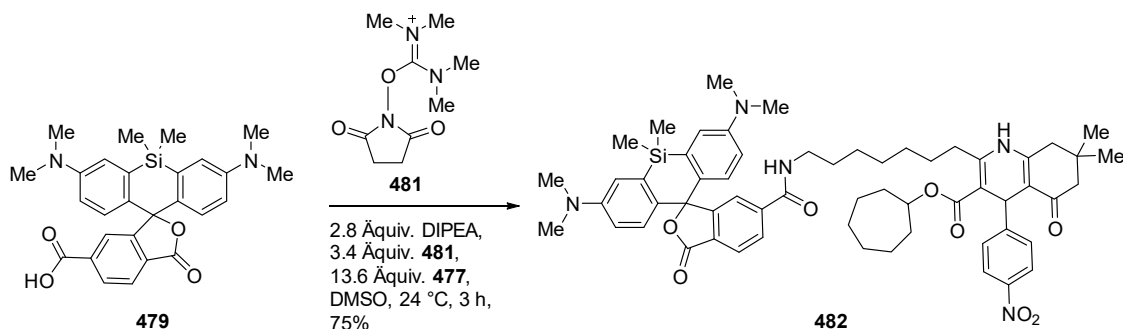
Silicorhodamin (SiR; **479**) sowie blau fluoreszierendes Bordipyrrromethen (BODIPY-FL; **480**) (Abbildung 277).



**Abbildung 277:** Emissions- (blau) und Exzitations-Spektrum (rot) von SiR-COOH (**479**) und BODIPY-FL (**480**) in MeOH

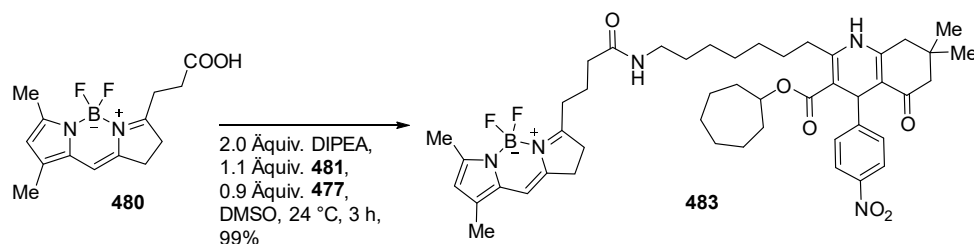
Die endständigen Carbonsäuren der beiden Fluoreszenzfarbstoffe **479** und **480** wurden für die geplante Amidbildung zunächst mit TSTU<sup>[297]</sup> (**481**) in einen Aktivester überführt und dann mit Amin **477** zu den molekularen Sonden **482** und **483** umgesetzt.

Ausgehend von DHP **477** und Fluoreszenzfarbstoff **479** mit TSTU (**481**) in DMSO wurde bei Raumtemperatur die molekulare Sonde **482** mit einer Ausbeute von 75% dargestellt (Abbildung 278).



**Abbildung 278:** Darstellung der molekularen Sonde **482**

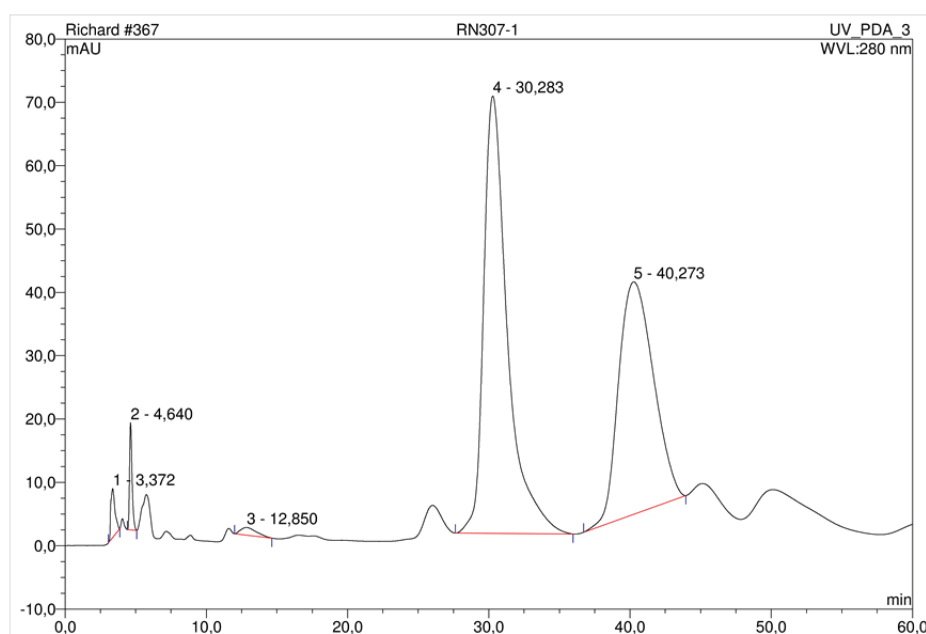
Die analoge Umsetzung von DHP **477** mit BODIPY (**480**) ergab die molekulare Sonde **483** mit beinahe quantitativer Ausbeute (Abbildung 279).



**Abbildung 279:** Darstellung der molekularen Sonde **483**

Wie zuvor belegt, scheint nur das (*S*)-Enantiomer die Inhibition des Notch-Signalwegs zu bewirken. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass auch nur dieses an das hypothetische Target bindet. Zur wirkungsspezifischen Lokalisierung des Targets sollten daher die enantiomerenreinen Sonden **482** und **483** dargestellt werden. Dies erfolgte durch Trennung der Enantiomere mittels chiraler HPLC.

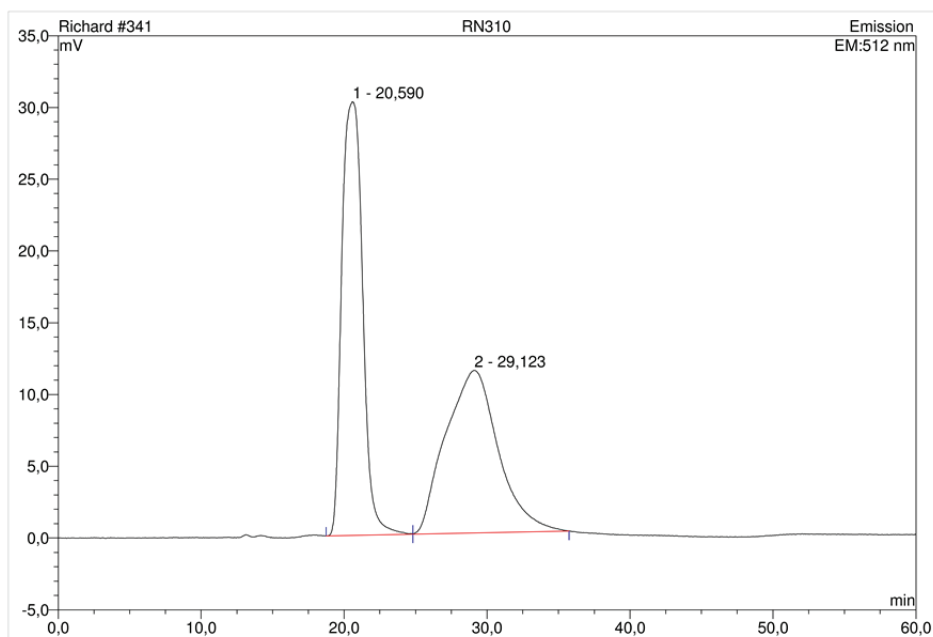
Die Trennung der Enantiomere der molekularen Sonde **482** erfolgte isokratisch mit einer Fließmittelzusammensetzung von Hexan/EtOH 9:1 (Abbildung 280).



**Abbildung 280:** Chromatogramm zur Trennung der Enantiomere der molekularen Sonde **482** [ $t_R$  **482-(S)** = 30.3 min;  $t_R$  **482-(R)** = 40.3 min]

Durch Ermittlung des Drehwerts  $[\alpha]_D = +2.8 \pm 0.2$  (EtOH; 22.2 °C; 0.13 g/100 mL) konnte der Verbindung **482-(S)** eine Retentionszeit  $t_R = 30.3$  min zugeordnet werden. Analog erfolgte die Zuweisung der Verbindung **482-(R)** mit einem Drehwert  $[\alpha]_D = -2.4 \pm 0.6$  (EtOH; 22.3 °C; 0.13 g/100 mL) und einer Retentionszeit  $t_R = 40.3$  min. Beide Enantiomere wurden in einer Quantität von 1.3 mg (1.3  $\mu$ mol) isoliert.

Die Trennung der Enantiomere der molekularen Sonde **483** erfolgte ebenfalls isokratisch mit einer Fließmittelzusammensetzung von Hexan/Ethanol 85:15 mit jeweils 2.6 mg (3.1  $\mu$ mol) (Abbildung 281).



**Abbildung 281:** Chromatogramm zur Trennung der Enantiomere der molekularen Sonde **483**

Die Verbindung mit  $t_R = 20.6$  min wies einen spezifischen Drehwert  $[\alpha]_D = +2.6 \pm 0.2$  (EtOH; 22.1 °C; 0.13 g/100 mL) auf und konnte somit dem (*S*)-Enantiomer der Sonde **483** zugewiesen werden.

Analog konnte der Drehwert  $[\alpha]_D = -2.4 \pm 0.2$  (EtOH; 22.2 °C; 0.13 g/100 mL) der molekularen Sonde **483-(R)** mit  $t_R = 29.1$  min zugeordnet werden.

So gelang es, die enantiomerenreinen Formen der Targetsonden **482** und **483** darzustellen. Dies könnte einen immensen Vorteil bzgl. der Selektivität für die Targetidentifizierung bedeuten, da ausschließlich das selektiv wirksame DHP eingesetzt werden kann. Die (*R*)-Enantiomere der molekularen Sonden **482** und **483** können als Hintergrundkontrolle dienen, also zum Nachvollziehen der Verteilung der molekularen Sonde ohne spezifische Wirkung in der Zelle.

Zur Verlängerung des molekularen Linkers wurde 6-Aminohexansäuremethylester (**484**) als Hydrochlorid mit SiR-Farbstoff **479**, DIPEA und TSTU (**481**) bei Raumtemperatur quantitativ zu Verbindung **485** umgesetzt. Die anschließende Hydrolyse des Methylesters **485** erfolgte mit KOH bei Raumtemperatur. Carbonsäure **486** wurde in 68% Ausbeute isoliert (Abbildung 282).

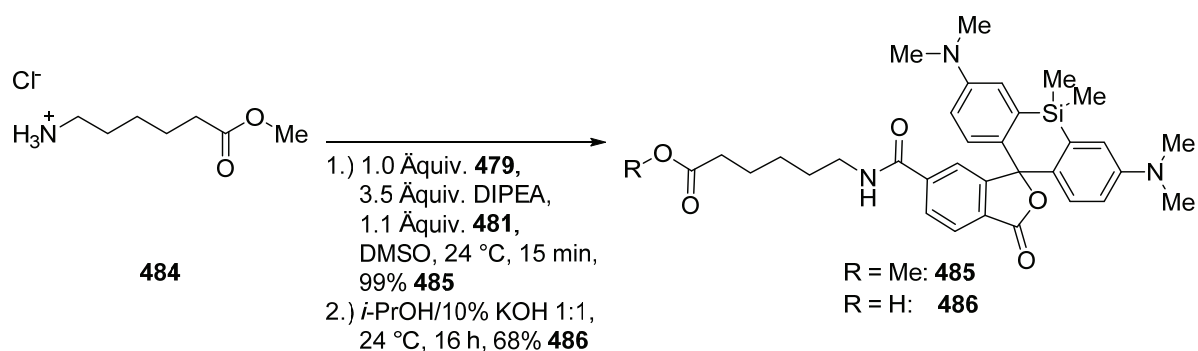


Abbildung 282: Darstellung der Verbindungen **485** und **486**

Zur Darstellung der molekularen Sonde **487** wurde Carbonsäure **486** mit 2.2 Äquiv. DIPEA, 2.0 Äquiv. TSTU (**481**) und 1.3 Äquiv. des DHP **477** in DMSO bei Raumtemperatur über 30 min umgesetzt. Verbindung **487** konnte beinahe quantitativ (99%) isoliert werden (Abbildung 283).

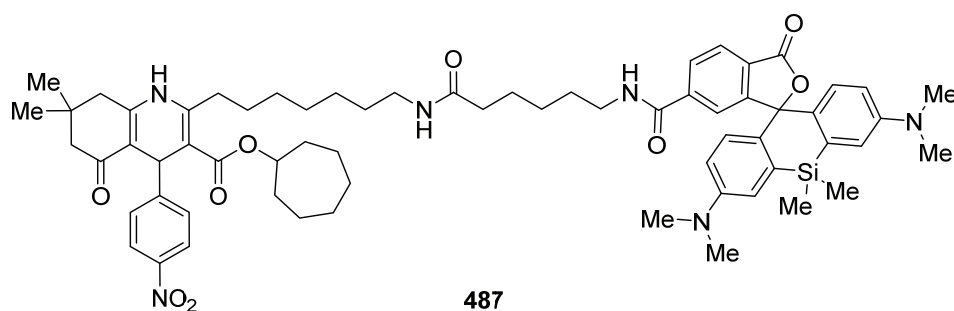


Abbildung 283: Molekulare Sonde **487**

Bei der Untersuchung der biologischen Aktivität der racemischen molekularen Sonden wurde keine spezifische Inhibierung des Notch-Signalwegs beobachtet (Tabelle 83).

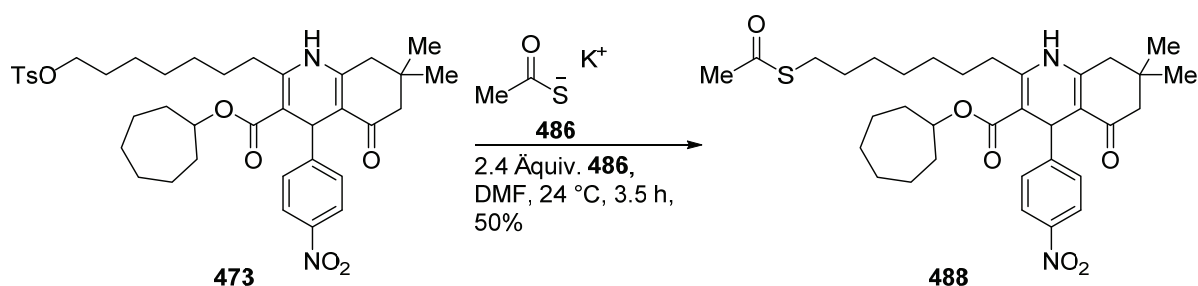
Tabelle 83: Biologische Aktivität der molekularen Sonden

DHP	eGFP EC <sub>50</sub> [μM]	Alamar Blue EC <sub>50</sub> [μM]	SEAP EC <sub>50</sub> [μM]	Phänotyp
<b>480</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>481</b>	> 100	-	-	unspezifisch
<b>485</b>	> 100	-	-	unspezifisch

Die Lokalisation der Sonden in permeabilisierten Zellen zeigte keine spezifische Verteilung. Dies kann mehrere Ursachen haben. Entweder der Linker zwischen Farbstoff und DHP ist zu kurz und somit eine Bindung des DHP in der hypothetischen Bindetasche nicht mehr möglich. Oder die Art der molekularen Kupplung über Triazol oder Amid ruft repulsive Wechselwirkungen hervor. Schließlich kann auch das Target so niedrig exprimiert sein, dass sich spezifische Verbindungsunterschiede mikroskopisch nicht unterscheiden lassen.

Daher sollte eine weitere Alternative zur Kupplung des DHP mit anderen Molekülen durch ein endständiges Thiol ermöglicht werden. Dieser könnte dann zum Thioether umgesetzt werden, dessen Bindung wesentlich weniger polar ist als die zuvor beschriebene Amidbindung oder die Kupplung durch ein Triazol.

Die Einführung des Schwefels erfolgte durch Umsetzung der Verbindung **473** mit Kaliumthioacetat (**486**) in DMF bei Raumtemperatur. Nach 3.5 h wurde die Bildung des Thioesters **488** mit 50% Umsatz beobachtet (Abbildung 284).



**Abbildung 284:** Darstellung des DHP **488**

DHP **488** könnte nun auch direkt im wässrigen Medium zum Thiol hydrolysiert und als Nukleophil mit einem anderen Molekül weiter umgesetzt werden. Die Darstellung molekularer Sonden mit Thioetherbindung wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht mehr durchgeführt.

Alternativ zur Verfolgung der Lokalisation der DHP durch Farbstoffsonden können potenzielle Targets durch Affinitätschromatografie angereichert werden. Diese Art der Flüssigchromatografie nutzt biologische Wechselwirkungen, z. B. die eines Antikörpers mit einem Antigen, um Analyten zu trennen. Der sogenannte Affinitätsligand, der die spezifische Wechselwirkung mit dem Analyten eingeht, wird auf einer stationären Phase fixiert. Die an das Target gebundene molekulare Sonde muss eine für den Affinitätsliganden spezifische Erkennungsstelle aufweisen. Während der Affinitätschromatografie wird die Sonde über diese Erkennungsstelle selektiv gebunden. Das Target wird durch Elution mit einem Waschpuffer wieder freigesetzt und kann so zur näheren Charakterisierung angereichert werden.<sup>[298]</sup>

Eine häufig verwendete spezifische Erkennungsstelle ist Biotin (**490**), das in der Affinitätschromatografie an Streptavidin gebunden und somit immobilisiert werden kann.<sup>[299],[300]</sup> Daher sollte die Kupplung von Amin **477** mit Biotin (**490**) zur molekularen Sonde **492** erfolgen (Abbildung 285).

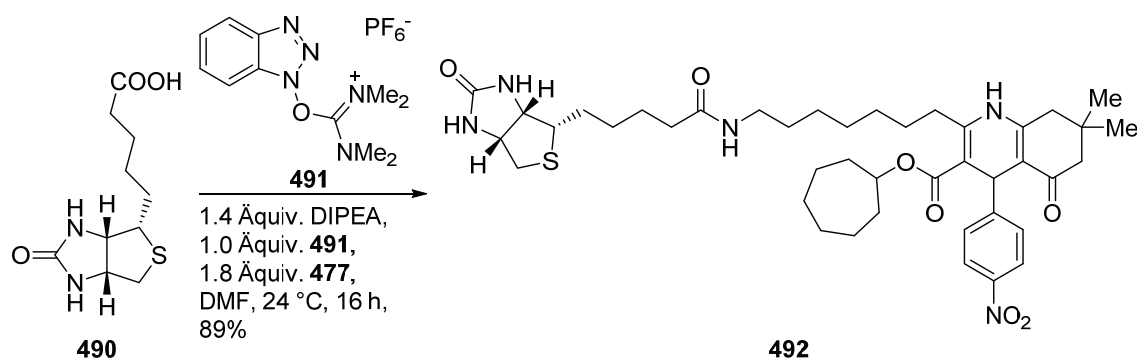


Abbildung 285: Synthese der Verbindung 492

Die Umsetzung von Biotin (**490**) erfolgte bei Raumtemperatur in DMF mit HATU (**491**), DIPEA und DHP **477**. Verbindung **492** konnte mit einer Ausbeute von 89% als potenzielle Sonde dargestellt werden.

Drei verschiedene Arten der Verknüpfung eines DHP mit anderen funktionellen Verbindungen zu molekularen Sonden wurden realisiert. Ausgehend von DHP **459** mit endständigem Alkin können molekulare Sonden durch *in-situ*-Klick-Reaktion dargestellt werden. Eine Farbstoffkupplung über eine Amidbindung wurde an DHP **477** gezeigt. Thioester **488** macht nun auch Kupplungen über Thioether zugänglich. Ein Verfahren zur Trennung der Enantiomere der molekularen Sonden **482** und **483** wurde ebenfalls etabliert. Die Darstellung der enantiomerenreinen Sonden schafft eine wichtige Grundlage für die Selektivität. Weiter wurde durch die Kupplung von Biotin (**490**) ein erster Schritt in Richtung Targetisolierung durch Affinitätschromatografie getan. Die mangelnde Targetselektivität der molekularen Sonden **482**, **483** und **487** zeigt den Optimierungsbedarf dieser Verbindungen.



### 3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Im ersten Teil der Arbeit wurden wichtige Details zum Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese aufgeklärt. Durch Zerlegung der 4KR in Teilreaktionen konnten potenzielle Schlüsselintermediate isoliert und charakterisiert sowie nicht plausible Reaktionspfade ausgeschlossen werden. Durch Einsetzen der hypothetischen Zwischenverbindung in der gekreuzten DHP-Synthese und Verfolgung des Reaktionsverlaufs durch *in situ* NMR konnte der bevorzugt verlaufende Reaktionspfad identifiziert werden (Abbildung 286).

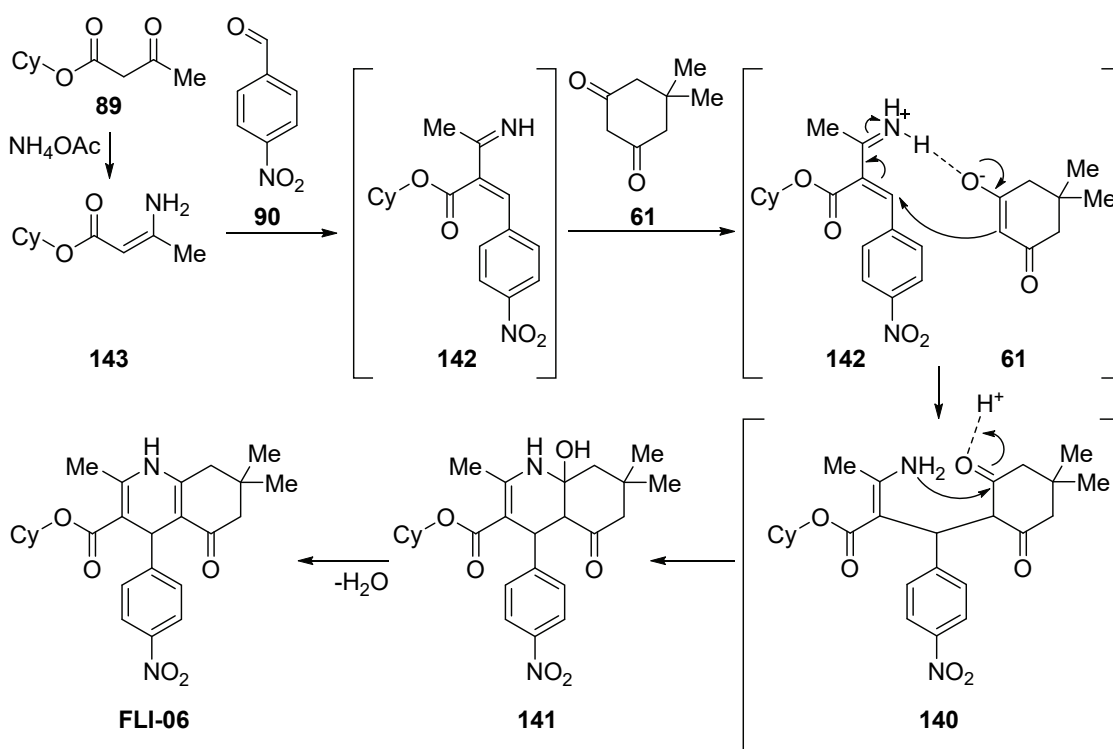


Abbildung 286: Mechanismus der gekreuzten DHP-Synthese

Zunächst erfolgt die rasche Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) mit Ammoniumacetat zu 3-Aminocrotonat **143**. Durch Knoevenagel-Kondensation von Enamin **143** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) wird Schlüsselverbindung **142** erhalten. Die Reaktivität von Imin **142** wird durch Protonierung des Stickstoffs durch Dimedon (**61**) weiter erhöht. Nach anschließender 1,4-Addition von Dimedon (**61**) an das aktivierte Imin **142** entsteht Zwischenverbindung **140**. Intermediat **140** zyklisiert durch den intramolekularen nukleophilen Angriff des Amins am Keton zu Intermediat **141**. Nach Eliminierung von Wasser und anschließender Isomerisierung entsteht das gekreuzte 1,4-DHP **FLI-06**.

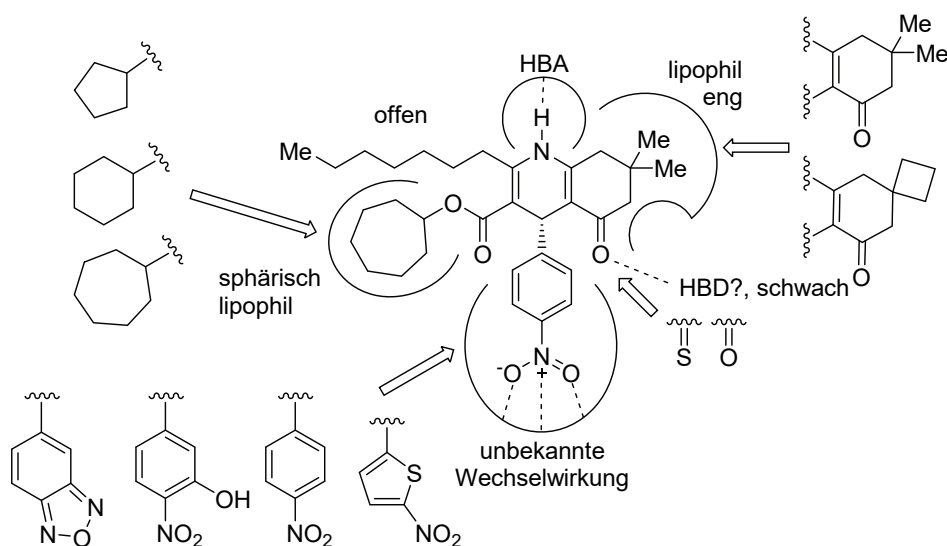
Um die Ausbeute der gekreuzten DHP-Synthese zu optimieren, wurde der Einfluss der Reaktionsparameter pH-Wert, Temperatur und Lösungsmittel sowie Lewis-saurer Katalysatoren wie  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ <sup>[121],[207]</sup> untersucht. Die besten Ergebnisse brachte die Umsetzung

in Methanol bei 120 °C in der Mikrowelle über 10 min, die gekreuzte DHP mit Ausbeuten von 60-90 % lieferte.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde untersucht, inwieweit die inhibitorische Wirkung auf den Notch-Signalweg von der Struktur der DHP abhängig ist. Dazu wurden Derivate des DHP **FLI-06** dargestellt, entweder durch Substitution der Reaktionskomponenten oder durch Umsetzen des DHP in Folgereaktionen. Die Modifikationen mit der höchsten biologischen Wirksamkeit wurden kombiniert, um mögliche Wechselwirkungen mit einer hypothetischen Bindetasche zu erhöhen. Insgesamt wurden in dieser Arbeit 143 DHP synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin untersucht.

Durch Trennung der Enantiomere der drei aktivsten DHP mittels chiraler HPLC wurde eine Enantioselektivität der biologischen Wirksamkeit nachgewiesen. Eine enantioselektive Synthese gelang jedoch nicht, entsprechende Literaturberichte erwiesen sich als nicht nachvollziehbar.<sup>[126]</sup>

Die dargestellten DHP dienten als „Werkzeug“ (*tool compound*)<sup>[301]</sup>, um potenzielle intermolekulare Wechselwirkungen mit einer hypothetischen Bindetasche zu identifizieren, die in einem Pharmakophor zusammengefasst wurden (Abbildung 287).



**Abbildung 287:** Pharmakophormodell wirksamer Strukturderivate und mögliche Wechselwirkungen mit der Bindetasche

Die biologische Aktivität wird wesentlich vom protischen Stickstoff der DHP bestimmt. Ebenso erwies sich die Polarisierung der *N-H*-Bindung durch Konjugation des vinylogenen Amids wichtig für die Wirksamkeit. Daher wurde davon ausgegangen, dass in diesem Bereich eine *H*-Brückenbindung ausgebildet werden könnte. Die mögliche Ausbildung einer *H*-Brücke im Bereich des Sauerstoffs des vinylogenen Amids konnte jedoch nicht zweifelsfrei geklärt

werden. Die Bindetasche des Diketon-Anteils erwies sich als lipophil und eng. Derivatisierungen beschränkten sich in diesem Bereich auf die Substitution der geminalen Methylgruppen durch Spiro-Cyclobutyl und Spiro-Cyclopentyl. Die Untersuchung des Aldehyd-Anteils erbrachte eine wesentliche Abhängigkeit der Targetspezifität von der Nitrofunktion. Unbekannt bleibt, welche möglichen Wechselwirkungen mit einer hypothetischen Bindetasche ausgebildet werden könnten. Der Bereich der Bindetasche des Esters zeigte einen sphärischen, lipophilen Charakter. Die Seitenkette des DHP ragt wahrscheinlich aus der hypothetischen Bindetasche heraus. Eine Kettenverlängerung wurde bis zum Tridecyl-Rest untersucht und zeigte keinen wesentlichen Verlust der Wirksamkeit bzw. Selektivität des DHP.

Basierend auf den Erkenntnissen der SAR wurden erste molekulare Sonden zur Untersuchung der Lokalisation der DHP in der Zelle entwickelt. Dazu wurden mehrere DHP mit funktionalisierter Seitenkette dargestellt. Sie ermöglichen die Kupplung mit anderen Verbindungen durch Klick-Reaktion, Amidbindung sowie über die Darstellung von Thioethern. Auch hier wurden Methoden zur Enantiomerentrennung mittels chiraler HPLC entwickelt, um eine selektive Kolokalisation von Hintergrundsignalen unterscheiden zu können. Es gelang, erste Kolokalisationen in Mitochondrien zu beobachten. Deren Zusammenhang mit der spezifischen Wirksamkeit der DHP muss noch weiter untersucht werden.

Diese Arbeit bietet eine Grundlage zur Entwicklung molekularer Sonden, die zur Aufklärung der Rolle des Targets von DHP im Notch-Signalweg in gesunden sowie in entarteten Zellen beitragen können.<sup>[301]</sup>

#### 4. Ausblick

Um den Wirkmechanismus der Notch-Signalweg-Inhibition durch DHP vertieft zu untersuchen, müsste die Struktur molekularer Sonden weiter optimiert werden. Von vorrangigem Interesse wäre die Weiterentwicklung des Linkers. Es stellt sich die Frage, ob eine Verlängerung der Seitenkette der hier entwickelten DHP einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Targetselektivität hat. Denkbar wäre, dass zum Erhalt der biologischen Aktivität eine längere lipophile Seitenkette benötigt wird. Diese könnte durch Alkylierung der Seitenkette des  $\beta$ -Ketoesters gebildet werden.

Auch die Möglichkeit, das potenzielle Target durch Affinitätschromatografie anzureichern, sollte in Betracht gezogen werden. Nach gezielter Isolierung und Charakterisierung könnte eine Identifizierung des potenziellen Targets z. B. durch MALDI (**M**atrix-**A**ssitierte-**L**aser-**D**esorption-**I**onisierung) erfolgen.<sup>[299]</sup> Dazu wäre es notwendig, geeignete Methoden zur Fixierung der Sonden zu untersuchen.

Da die biologische Wirksamkeit der DHP offensichtlich nur durch das (*S*)-Enantiomer hervorgerufen wird, wäre eine gezielte enantioselektive DHP-Synthese anzustreben. Damit könnte ausschließlich das wirksame Enantiomer zur Entwicklung molekularer Sonden verwendet werden. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse zum Mechanismus der 4KR können auch dazu beitragen, neue Katalysatoren und Methoden für die enantioselektive Synthese von DHP zu entwickeln.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1. Geräte und Verfahren

**Brechungsindex:** Der Brechungsindex wurde an einem Müller-Abbe-Refraktometer AR-4 bestimmt und mit nachfolgender Formel auf  $n_D^{20}$  korrigiert:  $n_D^{20\text{ kor}} = n_D^{T_1} + (T_1 - 20) * K_n$ . Dabei sind  $n_D^{20\text{ kor}}$  korrigierter Brechungsindex bezogen auf 20 °C;  $n_D^{T_1}$  gemessener Brechungsindex bei der Temperatur  $T_1$  in °C;  $K_n$  Korrekturfaktor = 0.00045 pro °C

**DC:** Für die Dünnschichtchromatogramme wurden mit Kieselgel 60 (Fluoreszenz-Indikator F<sub>254</sub>) beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck KGaA verwendet. Die Auswertung erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlängen 254 nm bzw. 366 nm. Alternativ wurden die DC-Platten mit einer KMnO<sub>4</sub>-Lösung (2.00 g KMnO<sub>4</sub>; 13.2 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 165 mg NaOH; 200 mL H<sub>2</sub>O) und anschließender Wärmebehandlung angefärbt.

**Präparative DC:** bis zu 20 mg: PLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 0.5mm der Firma Merck KGaA, bis 100 mg: DC-Fertigplatten SIL G-100 UV<sub>254</sub>, 1.00mm von Macherey & Nagel

**GC-MS:** Auto Sampler: 7683 Series (Agilent); Injektor: 7683 Series (Agilent); GC-System: 6890 Series (Hewlett Packard); Massendetektor: 5973(EI) (Hewlett Packard); Säule: 19091J-413 HP-5 (L 30 m x Ø 0.32 mm; Filmdicke 0.25 µm) (Agilent J&W)

**Tabelle 84:** Verwendete Methoden für Untersuchungen mittels GC-MS

Methode A:		Methode B:	
t [min]	T [°C]	t [min]	T [°C]
0 – 2	70	0 – 2	40
2 – 14.5	70 - 280	2 – 10	40 – 200
14.5 – 24.5	280	10 – 15	200
		15 – 17.3	200 – 270
		17.3 – 20	270

**LC-MS:** Lösungsmittelpumpe: 2 x LC-10AT VP (Shimadzu); Degasser: DGU-14A (Shimadzu); Auto Injektor: SIL-10AD VP (Shimadzu); System Controller: SCL-10A VP (Shimadzu); UV-Vis-Detektor: SPD-10A VP (Shimadzu); Säulenofen: CTO-10AC VP (Shimadzu); Massenanalysator: LCQ (Quadrupol; ESI) (ThermoFischer)

**HR-MS:** ESI-TOF: Maxis Impact (Bruker); Säule: EC 150/3 Nucleodur C4 5 µm (Macherey Nagel); Kalibrant: NaO<sub>2</sub>CH-Salzcluster (100-1000 Da); ESI-L *Low Concentration Tuning Mix* (1000-3000 Da) (Agilent)

**Chirale-HPLC:** SCL-10A VP System Controller (Shimadzu); UV-VIS-Detektor: SPD-10A VP (Shimadzu); Lösungsmittelpumpe: 2 x LC-10AT VP (Shimadzu); Degaser: DGI-14A (Shimadzu); Auto Injektor: SIL-10AD VP (Shimadzu); Diode Array Detector (DAD): SPD-M20A (Shimadzu); Fluoreszenz-Detektor: RF-10A XL (Shimadzu); Säulenofen: CTO-10AC VP (Shimadzu); Säule: Chiralpak<sup>®</sup> IA; Partikelgröße 5 µm; Ø 4.6 mm x L 250 mm

**Schmelzpunkt:** Schmelzpunktanalysengerät: Melting Point B-545 von BÜCHI mit Schmelzpunktkapillaren der Länge 80 mm; Ø<sub>Außen</sub> 1.55 mm (einseitig offen)

**Elementaranalyse:** HEKAtech EuroVector EA3000 (Auftragsanalyse, IOMC Jena)

**IR:** KBr-Pressling: Der Analyt wurde vor Messung mit KBr in einer Kugelmühle (Retsch; MM200) gemischt und dann verpresst. ATR: Nicolet AVATAR 370 DTGS mit Smart Orbit Aufsatz 30000-200 cm<sup>-1</sup> (Thermo)

**Mikrowelle:** Mikrowelle Initiator 2.5 mit Autosampler Robot Eight von BIOTAGE. Die Mikrowellenvials wurden mit Bördelkappen mit Septum von BIOTAGE verschlossen.

**Drehwert:** Die Bestimmung der Drehwerte  $\alpha$  erfolgte an einem P-2000 Polarimeter von JASCO bei 589 nm, in einer Küvette der optischer Länge 0.1 dm. Die Drehwerte wurden auf die spezifischen Drehwerte  $[\alpha] = \frac{\alpha}{c \times l} \left[ \frac{^\circ 100 \text{ mL}}{\text{g dm}} \right]$  normiert.

**NMR:** Bruker Avance I 250; Bruker Fourier 300; Bruker Avance I 400; Bruker Avance 600. Die Zuordnung chemischer Verschiebungen der Restprotonen verwendeter Lösungsmittel und probenfremder Verschiebungen, wie z. B. der von Wasser, wurden nach Literaturquellen<sup>[302]</sup> zugeordnet: CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  = 7.26 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  77.16 ppm; CD<sub>3</sub>OD:  $\delta_{\text{H}}$  3.31 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  49.00 ppm; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO:  $\delta_{\text{H}}$  2.05 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  29.84 ppm und 206.26 ppm; (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO:  $\delta_{\text{H}}$  2.50 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  39.52 ppm

**Chromatografie:** Die Isolierung der Reaktionsprodukte erfolgte durch Säulenchromatografie mit Kieselgel 60 (Partikelgröße 40-60 µm von Macherey Nagel) unter Druckluft. Alternativ wurde eine automatisierte Flash-Chromatografie vom Typ CombiFlash<sup>®</sup> R<sub>f</sub> (Teledyne Isco) verwendet. Dazu wurde das zu trennende Material in Dichlormethan gelöst und ca. 100 mg Kieselgel zugegeben. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer

entfernt und das benetzte Kieselgel in einer Vorsäule verdichtet. Die Trennung erfolgte über eine Säule mit 40 g Kieselgel (Kieselgel 60; Partikelgröße 40-60 µm von Macherey Nagel) bei einer Flussgeschwindigkeit von 40 mL/min. Die Detektion der Substanzen erfolgte optisch bei 254 nm und 220 nm.

## 5.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Lösungsmittel und Reagenzien lieferten die Firmen ABCR, Acros Organics, Alfa-Acer, Fisher-Scientific, Merc, Roth, Sigma-Aldrich und VWR.

Die Experimente zur Synthese der DHP wurden, sofern nicht anders beschrieben, in wasserfreien Lösungsmitteln und unter Inertgas-Atmosphäre (N<sub>2</sub> bzw. Ar) durchgeführt.

**Lösungsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:** HPLC grade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> von VWR wurde vor Gebrauch von CaH<sub>2</sub> nach Erhitzen am Rückfluss (1 h) abdestilliert. **MeOH, EtOH, MeCN:** HPLC grade Lösungsmittel von VWR wurde mindestens 24 h vor Verwendung in einer Braunglasflasche mit Septum über im Hochvakuum ausgeheizten Molekularsieb 3Å gelagert. **THF, Toluol, N,N-Dimethylformamid:** HPLC grade Solvent wurde durch ein *solvent purification system* (SPS) (Pure Solv IT) entwässert. **Et<sub>3</sub>N** und **1,2-Dichlorbenzol** wurden von CaH<sub>2</sub> destilliert.

**NH<sub>4</sub>OAc** wurde vor Verwendung zur Synthese bei verminderten Druck (10 mbar; 100 °C) sublimiert.

**NaI** wurde in Wasser gelöst und grobe Verunreinigungen durch Filtration mit einer G3-Fritte entfernt. Die Lösung wurde daraufhin eingengt und der Feststoff zweimal in Toluol aufgeschlämmt und filtriert. Der Feststoff wurde am Hochvakuum (6 x10<sup>-2</sup> mbar) bei 90 °C getrocknet.

**2,2,6-Trimethyl-4H-1,3-dioxin-4-on (272)** wurde vor Verwendung destilliert (3 mbar; 65-70 °C)

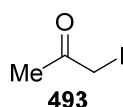
**Oxetan-3-on (222)** wurde von der Firma ChemPur erworben.

**4-Oxotetrahydropyran (223)** wurde von Sigma-Aldrich bezogen.

**(1-Ethoxycyclopropyl)trimethylsilan (220)** wurde von VRW erhalten.

**4-Pyridincarboxaldehyd-N-oxid (393)** wurde bei Sigma Aldrich erworben.

**1-Iodpropan-2-on (493)**

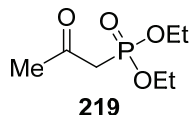


KI (35.6 g; 0.21 mol; 1.75 Äquiv.) wurde in Aceton (100 mL) gelöst, Chloraceton (10 mL; 0.12 mol; 1.00 Äquiv.) bei 50 °C zugetropft und 1.5 h gerührt. Die Suspension wurde filtriert



und Aceton am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Destillation wurde Iodaceton (11.1 g; 0.13 mol) gewonnen und umgehend weiterverwendet.

### Diethyl-(2-oxopropyl)phosphonat (**219**)



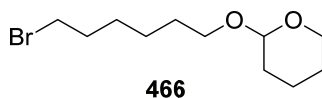
**Methode A:** Iodaceton (**493**) (11.1 g; 0.13 mol; 1.00 Äquiv.) wurde in Diethylether gelöst und  $\text{P}(\text{OEt})_3$  (22 mL; 0.13 mmol; 1.00 Äquiv.) unter Eisbadkühlung zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde bei 50 °C 16 h gerührt. Der Ether wurde bei vermindertem Druck entfernt und Phosphonat **219** (24.0 g; 0.12 mol; 92%) ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

**Methode B:** Chlor-2-propanon (3.6 mL; 43.3 mmol; 1.55 Äquiv.) und KI (6.5 g; 39.2 mmol; 1.40 Äquiv.) wurden in Aceton (20 mL) und MeCN (20 mL) gelöst und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Triethylphosphit (4.65 g; 28.0 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde zugegeben und 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Filtration über Kieselgel wurde mit MeCN (3 x 50 mL) nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Isolierung von Phosphonat **219** als farbloses Öl (2.70 g; 13.9 mmol; 50%) erfolgte durch Destillation ( $8 \times 10^{-2}$  mbar; 115 °C).

**$^1\text{H-NMR}$** <sup>[303]</sup>: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.13-3.03 (m, 4H); 3.06-2.98 (d, 2H); 2.25 (s, 3H); 1.29-1.25 (t, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  200.1; 62.7; 44.3; 42.6; 31.5; 16.4.

### 2-[(6-Bromohexyl)oxy]oxan (**466**)



6-Bromhexan-1-ol (**464**) (1.07 g; 5.91 mmol; 1.00 Äquiv.) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (166.2 mg; 0.66 mmol; 11 mol%) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) gelöst, Dihydropyran (**465**) (761 mg; 9.05 mmol; 1.53 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugetropft und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Bromid **466** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 9:1) als farbloses Öl (1.52 g; 5.75 mmol; 97%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.52$  (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

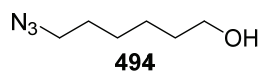
**RI:**  $n_D^{21} = 1.4876$ ;  $n_{D,korr}^{20} = 1.4880$

**GC-MS:**  $t_R = 9.42$  min; (Methode: A); berechnet für  $C_{11}H_{19}BrO_2$ : 263.06 u; ermittelt:  $m/z = 263.1$   $[M]^{*+}$

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.55 (m, 1H); 3.87-3.81 (m, 1H); 3.74-3.68 (m, 1H); 3.50-3.45 (m, 1H); 3.40-3.34 (m, 3H); 1.88-1.34 (m, 14H).

**$^{13}C$ -NMR:** (100 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  99.0; 67.5; 62.4; 33.9; 32.8; 20.9; 29.6; 28.1; 25.6; 19.8.

#### 6-Azidohexan-1-ol (**494**)



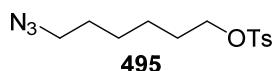
6-Bromhexan-1-ol (**464**) (646 mg; 3.91 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in DMF (20 mL) gelöst und  $NaN_3$  (274 mg; 4.22 mmol; 1.08 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden gesättigte  $NaHCO_3$ -Lösung (100 mL) sowie Wasser (100 mL) zugegeben und dreimal mit Methyl-*tert*-butylether (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 6-Azidohexan-1-ol (**494**) wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als farbloses Öl (532 mg; 3.72 mmol; 95%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**$^1H$ -NMR:** (400 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  3.65 (m, 2H); 3.27 (t, 2H); 1.63-1.56 (m, 4H); 1.42-1.38 (m, 4H); 1.34 (m, 1H).

**IR:** (ATR;  $[cm^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3338 (w); 2931 (m); 2086 (s); 1257 (m); 1055 (m).

#### 1-[(6-azidohexyl)oxy]sulfonyl-4-methylbenzen (**495**)



6-Azidohexan-1-ol (**494**) (419 mg; 2.93 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) gelöst und  $Et_3N$  (406  $\mu$ L; 2.93 mmol; 1.00 Äquiv.) sowie Tosylchlorid (559 mg; 2.93 mmol; 1.00 Äquiv.) zugegeben. Die Umsetzung verlief über 16 h bei Raumtemperatur unter *Ar*-

Atmosphäre. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und **495** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 9:1) als ein farbloses Öl (345 mg; 1.16 mmol; 40%) isoliert.

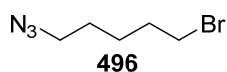
**DC:**  $R_f = 0.15$  (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.80-7.78 (d, 2H); 7.36-7.33 (d, 2H); 4.03 (t, 2H); 3.23 (t, 2H); 2.45 (s, 3H); 1.68-1.52 (m, 4H); 1.34-1.32 (m, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  144.9; 133.3; 130.0; 128.0; 70.5; 51.4; 28.8; 28.7; 26.2; 25.1; 21.8.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  2935 (w); 2092 (s); 1354 (m); 1173 (s).

#### 1-Azido-5-brompentan (**496**)



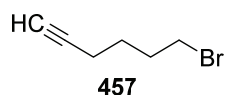
1,5-Dibrompentan (5.2 mL; 10.3 mmol; 2.00 Äquiv.) wurde in Dimethylformamid (25 mL) und  $\text{NaN}_3$  (334 mg; 5.14 mmol; 1.00 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Die farblose Lösung wurde 16 h bei 100 °C gerührt. Die Lösung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) versetzt und mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) extrahiert. Azid **496** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Methyl-*tert*-butylether 5:1) als gelbes Öl (526 mg; 2.74 mmol; 53%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.13$  (Petrolether/Methyl-*tert*-butylether 5:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  3.43-3.39 (t, 2H); 3.31-3.28 (t, 2H); 1.94-1.87 (quin., 2H); 1.68-1.52 (m, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  51.4; 33.2; 32.4; 28.3; 25.6.

#### 6-bromohex-1-in (**457**)



5-Hexin-1-ol (**456**) (396 mg; 4.04 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) gelöst und  $\text{CBr}_4$  (2.03 g; 6.12 mmol; 1.52 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und  $\text{PPh}_3$  (1.60 g; 6.10 mmol; 1.51 Äquiv.) portionsweise zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C;

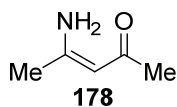
100 mbar), der Rückstand zunächst durch Säulenchromatografie (100% *n*-Hexan) fraktioniert und **457** im Anschluss durch Kugelrohrdestillation (50 °C, 10-15 mbar) als farblose Flüssigkeit (378 mg; 2.35 mmol; 58%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (100% Hexan; KMnO<sub>4</sub>-Anfärbung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.46 (t, 2H); 2.25 (m, 2H); 2.02-1.96 (m, 3H); 1.69 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 83.8; 69.0; 33.3; 31.7; 26.9; 17.7.

#### 4-Aminopent-3-en-2-on (**178**)



NH<sub>4</sub>OAc (389 mg; 5.05 mmol; 1.00 Äquiv.) und Pentan-2,4-dion (**98**) (520 µL; 5.09 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in Methanol (10 mL) gelöst und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2) fraktioniert. Enamin **178** wurde als farbloser Feststoff (128 mg; 1.29 mmol; 26%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.20$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2)

**Smp.:** 39.5 °C

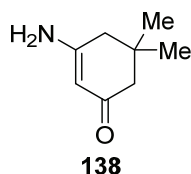
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; MeOD; [ppm]): δ 5.03 (s, 1H); 1.97 (s, 3H); 1.93 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; MeOD; [ppm]): δ 195.8; 164.4; 94.0; 27.2; 20.3.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3287, 3140, 1597, 1512, 1281, 1111, 1018, 895, 756, 625.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>NO<sup>+</sup>: 100.0757 u; ermittelt:  $m/z = 100.0759$  [M+H]<sup>+</sup>

### 3-Amino-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-on (138)



Dimedon (**61**) (1.42 g; 10.0 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (771 mg; 10.0 mmol; 1.00 Äquiv.) und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.84 g; 20 mmol; 2.00 Äquiv.) wurden in Methanol (20 mL) suspendiert und 12 h zum Rückfluss erhitzt. Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatografie (1. Petrolether/Ethylacetat 1:2; 2. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) fraktioniert. Das vinyloge Amid **138** wurde als gelber Feststoff (1.31 g; 9.41 mmol; 94%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.14$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**Smp.:** 165.1 °C

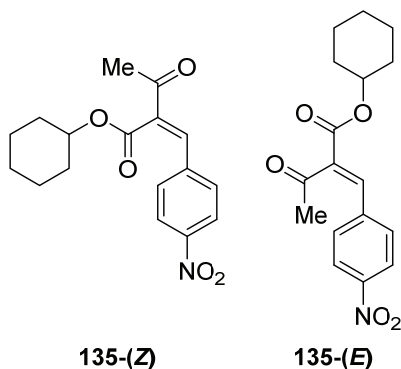
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; MeOD; [ppm]): δ 8.51 (s, < 1H); 5.21 (s, 1H); 2.28 (s, 2H); 2.12 (s, 2H); 1.06 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; MeOD; [ppm]): δ 198.9; 171.7; 97.0; 50.0; 42.9; 33.6; 28.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sup>+</sup>: 140.1070 u; ermittelt: 140.1074 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO: C 69.03; H 9.41; N 10.06; ermittelt: C 69.05; H 9.17; N 9.68.

**Z-Cyclohexyl-2-[(4-nitrophenyl)methyliden]-3-oxobutanoat** [**135-(Z)**]      **und**  
**E-Cyclohexyl-2-[(4-nitrophenyl)methyliden]-3-oxobutanoat** [**135-(E)**]<sup>[183]</sup>



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (924 mg; 5.02 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (766 mg; 5.07 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in Toluol gelöst (50 mL)

und Essigsäure (200  $\mu$ L; 3.50 mmol; 0.7 Äquiv.) sowie Piperidin (100  $\mu$ L; 1.01 mmol; 0.20 Äquiv.) zugegeben. Die Umsetzung erfolgte über 6 h bei Siedetemperatur. Die Enone **135-(Z)** (134 mg; 0.42 mmol; 8%) und **135-(E)** (478 mg; 1.51 mmol; 30%) wurden säulenchromatographisch getrennt (Petrolether/Ethylacetat 4:1) und als farblose Kristalle erhalten ( $E/Z \cong 4:1$ ).

**DC:**  $R_f$  [**135-(E)**] = 0.27 (Petrolether/Ethylacetat 4:1);  $R_f$  [**135-(Z)**] = 0.52 (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

**Smp.:** **135-(E)**: 99.0 °C; **135-(Z)**: 116.7 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** **135-(E)**: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.25 (d, 2H); 7.64 (d, 2H); 7.57 (s, 1H); 5.01 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 1.87-1.23 (m, 10H). **135-(Z)**: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.25 (d, 2H); 7.66 (s, 1H); 7.58 (d, 2H); 4.98 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 1.89-1.31 (m, 10H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** **135-(E)**: (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  192.9; 165.5; 147.5; 138.7; 136.8; 136.6; 129.2; 123.0; 74.1; 30.4; 26.1; 24.2; 22.8. **135-(Z)**: (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  202.1; 163.1; 148.3; 139.3; 138.2; 137.3; 130.2; 124.0; 74.6; 31.3; 31.2; 26.2; 23.5.

**IR:** **135-(E)**: (ATR,  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  2947 (w); 1697 (s); 1512 (s); 1342 (s); 1242 (s); 1188 (s); 1003 (s); 934 (m); 849 (w); 764 (w); 687 (w). **135-(Z)**: (ATR,  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  2940 (w); 2862 (w); 1721 (m); 1659 (m); 1512 (m); 1342 (m); 1227(s); 1042 (w).

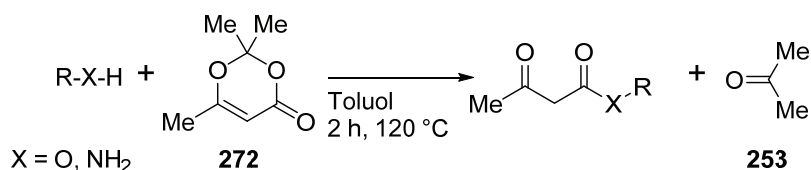
**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5^+$ : 340.1155 u;

ermittelt: **135-(E)**:  $m/z$  340.1179  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **135-(Z)**:  $m/z$  = 340.1154  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ : C 64.23; H 6.04; N 4.41; ermittelt: **135-(E)**: C 64.20; H 5.98; N 4.42. **135-(Z)**: C 64.23; H 6.01; N 4.46.

### 5.2.1. Darstellung der $\beta$ -Ketoester und $\beta$ -Ketoamide

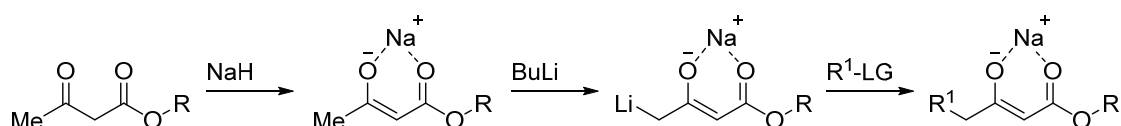
Allgemeine Arbeitsvorschrift: (A1)



**Abbildung 288:** Allgemeine Darstellung der  $\beta$ -Ketoester und  $\beta$ -Ketoamide

In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (1.00 Äquiv.) und der entsprechende Alkohol oder Amin (1.40 Äquiv.) in Toluol gelöst und 2 h unter Rühren auf 120 °C erhitzt. Aceton (**253**) und Toluol wurden am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt anschließend durch fraktionierende Destillation isoliert.<sup>[242]</sup>

Allgemeine Arbeitsvorschrift: (A2)

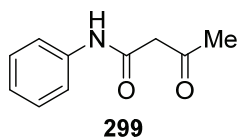


**Abbildung 289:** Vorgehen zur Derivatisierung der Seitenkette

Alkylierungen am Acetylrest erfolgten analog zur Synthesevorschrift von Huckin und Weiler<sup>[244]</sup>.

NaH (2.10 Äquiv.) wurde in wasserfreiem THF suspendiert und in einem Eisbad gekühlt. Der  $\beta$ -Ketoester (1.00 Äquiv.) wurde der Suspension zugetropft und 10 min gerührt. Die anschließende Zugabe von Butyllithium (1.00 Äquiv.) erfolgte langsam unter weiterem 10-minütigem Rühren. Das Alkylierungsreagenz (1.10 Äquiv.) wurde zugetropft und 10 min bei Eisbadkühlung sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Neutralisierung der erhaltenen Suspension erfolgte mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde der derivatisierte  $\beta$ -Ketoester durch Säulenchromatografie isoliert.

### 3-Oxo-*N*-phenylbuttersäureamid (**299**)



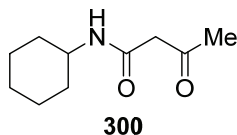
Anilin (2.8 mL; 30.7 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.3 mL; 39.9 mmol; 1.30 Äquiv.) in Toluol (200 mL) bei 112 °C umgesetzt. Nach 3 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch fraktioniert (Petrolether/Ethylacetat 2:3). Amid **299** wurde als gelber Feststoff (2.46 g; 13.9 mmol; 45%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (Petrolether/Ethylacetat 2:3)

**Smp.:** 80.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 2.32 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 7.05-7.19 (m, 1H); 7.27-7.41 (m, 2H); 7.54 (d, 2H); 9.12 (s, 1H).

### 3-Oxo-*N*-cyclohexylbuttersäureanamid (**300**)



Cyclohexylamin (2.87 g; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) wurden in Toluol (200 mL) zu β-Ketoamid **300** umgesetzt, das nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:4) als rosa Feststoff (2.83 g; 15.4 mmol; 53%) gewonnen wurde.

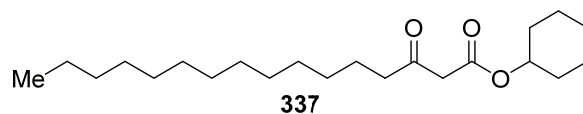
**DC:**  $R_f$  = 0.46 (Petrolether/Ethylacetat 1:4)

**Smp.:** 73.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 6.81 (s, 1H); 3.89-3.62 (m, 1H); 3.38 (s, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.98-1.79 (m, 3H); 1.79-1.49 (m, 3H); 1.46-1.06 (m, 6H).



### 3-Oxohexadecansäurecyclohexylester (337)

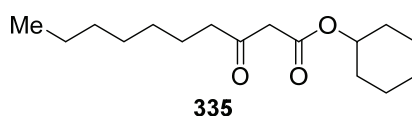


Nach Arbeitsvorschrift A2 wurde NaH (98%; 210 mg; 8.58 mmol; 2.11 Äquiv.) in THF (12 mL) suspendiert und bei Eisbadkühlung 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (747 mg; 4.06 mmol; 1.00 Äquiv.) langsam zugetropft und 10 min gerührt. Anschließend wurde eine Butyllithium-Lösung in Hexan (2.5 M; 2 mL; 5.00 mmol; 1.23 Äquiv.) zugegeben und weitere 10 min gerührt. Zu der erhaltenen gelben Suspension wurde 1-Bromdecan (1.13 g; 5.11 mmol; 1.26 Äquiv.) gegeben und 10 min bei Eisbadkühlung sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die beige Suspension wurde mit 1 M HCl-Lösung angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 15:1) wurde  $\beta$ -Ketoester **337** als gelbes Öl (642 mg; 1.98 mmol; 49%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.36 (Petrolether/Ethylacetat 15:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  4.81 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2.55-2.50 (t, 2H); 1.88-1.25 (m, 32H); 0.90-0.86 (t, 3H).

### 3-Oxodekansäurecyclohexylester (335)

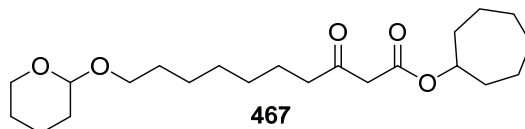


NaH (98%; 117 mg; 4.77 mmol; 1.20 Äquiv.) wurde in THF (20 mL) suspendiert und 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (731 mg; 3.97 mmol; 1.00 Äquiv.) bei Eisbadkühlung zugetropft. Nach 10 min wurde eine BuLi-Lösung in Hexan (1.6 M; 2.6  $\mu$ L; 4.16 mmol; 1.05 Äquiv.) zugetropft und erneut 10 min gerührt. 1-Bromhexan (730 mg; 4.42 mmol; 1.11 Äquiv.) wurde zugegeben. Nach 10 min wurde das Eisbad entfernt und für weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Suspension wurde mit wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (10 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.  $\beta$ -Ketoester **335** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 95:5) als gelbes Öl (401 mg; 1.5 mmol; 38%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.59 (Petrolether/Ethylacetat 95:5)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.81 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2.55-2.50 (t, 2H); 1.87-1.27 (m, 20H); 0.89-0.85 (t, 3H).

**10-(2-Tetrahydropyranyl)-3-oxodecansäurecycloheptylester (467)**



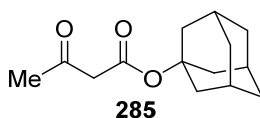
Zu einer eiskühlten Suspension aus Cycloheptyl-3-oxobutanoat (**283**) (1.20 g 6.05 mmol; 1.07 Äquiv.) und NaH (60%; 254 mg; 6.35 mmol; 1.12 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (20 mL) wurde eine Butyllithium-Lösung (2.2 M in Hexan; 3.0 mL; 6.60 mmol; 1.17 Äquiv.) zugetropft. Die resultierende orange Lösung wurde bei Raumtemperatur 15 min gerührt und dann eine Lösung von Bromid **466** (1.50 g; 5.66 mmol; 1.00 Äquiv.) in THF (10 mL) zugetropft. Der Reaktionsfortschritt wurde durch Dünnschichtchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*iso*-Propanol 95:5) nachvollzogen. Nach 20 h wurde durch Zugabe von 1 M HCl angesäuert (pH 5), und nach dreimaliger Extraktion mit EtOAc (je 50 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen sowie mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Filtrat wurde anschließend am Rotationsverdampfer eingengt und  $\beta$ -Ketoester **467** aus dem Rückstand durch Säulenchromatografie ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH 98:2) als gelbes Öl (1.69 g; 4.42 mmol; 78%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.46 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /*iso*-Propanol 95:5)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.98 (m, 1H); 4.58 (m, 1H); 3.87 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.40 (m, 3H); 2.53 (t, 2H); 1.96-1.33 (m, 28H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  203.1 (Keton); 200.8 (Enol); 98.8; 67.4; 62.3; 49.6; 42.9; 33.6; 30.7; 29.6; 29.1; 28.9; 28.1; 26.0; 25.4; 23.3; 22.7; 19.6.

**3-Oxobuttersäureadamantan-1-yl-ester (285)**



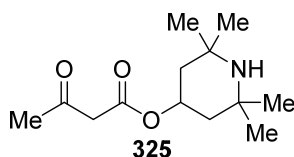
1-Adamantanol (4.40 g; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) wurden zu  $\beta$ -Ketoester **285** nach allgemeiner

Arbeitsvorschrift umgesetzt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 3:2) ergab den Ester **285** als farbloses Öl (1.60 g; 6.77 mmol; 23%).

**DC:**  $R_f$  = 0.36 (Petrolether/Ethylacetat 3:2)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  3.35 (s, 2H); 2.25 (s, 3H); 2.12 (m, 6H); 1.66 (m, 6H).

### 3-Oxobuttersäure-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl-ester (**325**)

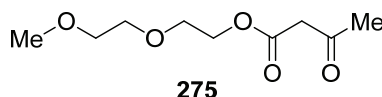


2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-ol (4.55 g; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) nach Arbeitsvorschrift A1 zu  $\beta$ -Ketoester **325** umgesetzt und durch Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) als oranges Harz (2.20 g; 9.12 mmol; 32%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.25 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  5.14-5.07 (m, 1H); 3.56 (s, 2H); 2.17 (s, 3H); 1.84-1.78 (m, 2H); 1.24-1.08 (m, 14H).

### 3-Oxobuttersäure-2-(2-methoxyethoxy)ethylester (**275**)

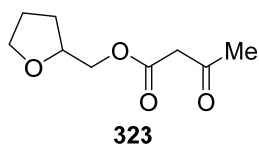


2-(2-Methoxyethoxy)ethanol (2.69 mL; 23.1 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.63 Äquiv.) nach allgemeiner Arbeitsvorschrift A1 zu  $\beta$ -Ketoester **275** umgesetzt, der durch fraktionierende Destillation (0.035 mbar; 100-105 °C) als farbloses Öl (2.55 g; 12.5 mmol; 54%) isoliert wurde.

**DC:**  $R_f$  = 0.21 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.37-4.10 (m, 2H); 3.77-3.40 (m, 8H); 3.39-3.29 (m, 3H); 2.24 (s, 3H).

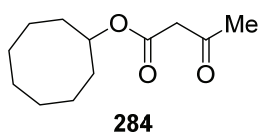
### 3-Oxobuttersäure-(2-tetrahydrofuranyl)methylester (323)



2-(Tetrahydrofuryl)methanol (2.81 mL; 29.2 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde nach allgemeiner Arbeitsvorschrift A1 mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.29 Äquiv.) zu  $\beta$ -Ketoester **323** umgesetzt und durch fraktionierte Destillation (0.011 mmbar; 94 °C) als farbloses Öl (2.78 g; 14.9 mmol; 51%) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  4.24-3.96 (m, 3H); 3.88-3.69 (m, 2H); 3.46 (s, 2H); 2.23 (s, 3H); 2.04-1.74 (m, 4H); 1.64-1.46 (m, 1H).

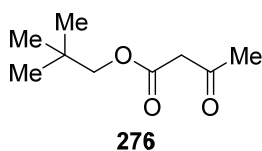
### Cyclooctyl-3-oxobutanoat (284)



1-Cyclooctanol (3.82 mL; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) wurden nach allgemeiner Arbeitsvorschrift zu  $\beta$ -Ketoester **284** umgesetzt und durch fraktionierende Destillation (0.021 mbar; 94 °C) als gelbes Öl (4.41 g; 20.8 mmol; 72%) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  5.19-4.80 (m, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.31-2.17 (m, 3H); 1.84-1.45 (m, 16H).

### 3-Oxobuttersäure-2,2-dimethylpropylester (276)

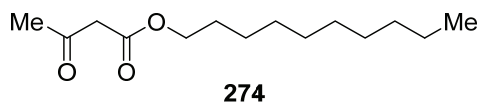


2,2-Dimethylpropan-1-ol (2.54 g; 28.8 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde nach allgemeiner Arbeitsvorschrift A1 mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.31 Äquiv.) zu  $\beta$ -Ketoester **276** umgesetzt und nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) als gelbes Öl (2.98 g; 17.3 mmol; 60%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.70 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.84 (s, 2H); 3.47 (s, 2H); 2.28 (s, 3H); 1.98 (d, 1H); 1.68 (s, 1H); 1.58 (s, 1H); 0.94 (s, 9H).

### 3-Oxobuttersäuredecylester (274)

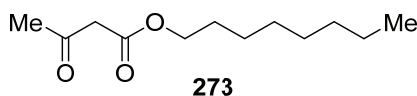


1-Dekanol (5.31 mL; 27.8 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.35 Äquiv.) wurden nach allgemeiner Arbeitsvorschrift zu β-Ketoester **274** umgesetzt, der durch fraktionierende Destillation ( $2 \times 10^{-2}$  mbar; 104 °C) als farbloses Öl (2.00 g; 14.0 mmol; 50%) isoliert wurde.

**DC:**  $R_f$  = 0.72 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.66-3.62 (t, 2H); 1.59-1.54 (m, 2H); 1.41 (s, 2H); 1.37-1.27 (m, 14H); 0.90-0.85 (m, 3H).

### 3-Oxobuttersäureoctylester (273)

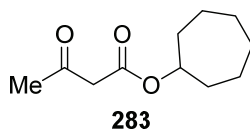


1-Octanol (4.6 mL; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.0 mL; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) wurden nach allgemeiner Arbeitsvorschrift zu β-Ketoester **273** umgesetzt und zunächst destillativ ( $1.5 \times 10^{-2}$  mbar; 80 °C), und anschließend nochmals durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) gereinigt. β-Ketoester **273** wurde als farbloses Öl (2.62 g; 12.2 mmol; 42%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.70 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.66-3.62 (t, 2H); 1.59-1.54 (m, 2H); 1.42 (s, 2H); 1.30-1.28 (m, 10H); 0.90-0.86 (m, 3H).

### 3-Oxobuttersäurecycloheptylester (283)

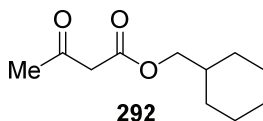


Cycloheptanol (8.03 g; 70.3 mmol; 1.40 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (7.15 g; 50.3 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden 16 h in Toluol (100 mL) zum Rückfluss erhitzt und nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde  $\beta$ -Ketoester **283** nach Säulenchromatografie (CHCl<sub>3</sub>/EtOAc 40:1) als farbloses Öl (9.25 g; 46.7 mmol; 93%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.64 (Petrolether/Aceton 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  5.02-4.92 (m, 1H); 3.39 (s, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.95-1.86 (m, 2H); 1.70-1.43 (m, 10H).

### 3-Oxobuttersäurecyclohexylmethylester (292)

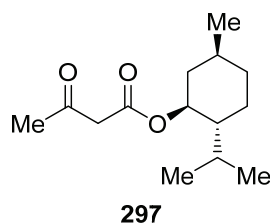


2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (3.00 g; 21.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und Cyclohexylmethanol (3.37 g; 29.6 mmol; 1.40 Äquiv.) wurden 2 h in Toluol (100 mL) zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und  $\beta$ -Ketoester **292** nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als farbloses Öl (3.49 g; 17,6 mmol; 83%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.52 (Aceton/Petrolether 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  3.95-3.93 (d, 2H); 3.44 (s, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.73-1.64 (m, 6H); 1.26-0.93 (m, 5H).

**(1'S,2'R,5'S)-3-Oxobuttersäurementhylester (297)**



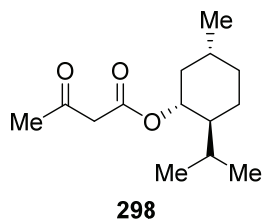
(+)-Menthol (3.30 g; 21.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (3.03 g; 21.3 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Xylol (25 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt. Xylol und Aceton (**253**) wurden am Rotationsverdampfer entfernt und  $\beta$ -Ketoester **297** durch Destillation mit einem Kugelrohr (146 °C;  $3 \times 10^{-3}$  mbar) als farbloses Öl (4.53 g; 18.8 mmol; 89%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.65$  (Petrolether/Aceton 3:2)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.75-4.64 (m, 1H); 3.39 (s, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.96-1.83 (m, 2H); 1.66-1.62 (m, 2H); 1.29-1.30 (m, 2H); 1.02-0.84 (m, 9H); 0.74-0.71 (d, 3H).

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  (**297**) = +73.5 (EtOH; 22.3 °C; 0.26 g/100 mL)

**(1*R*,2*S*,5*R*)-3-Oxobuttersäurementylester (298)**



(-)-Menthol (3.30 g; 21.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (3.00 g; 21.3 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Xylol (25 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt. Xylol und Aceton (**253**) wurden am Rotationsverdampfer entfernt und  $\beta$ -Ketoester **298** durch Kugelrohrdestillation (170 °C;  $3.6 \times 10^{-2}$  mbar) als farbloses Öl (4.73 g; 19.7 mmol; 93%) isoliert.

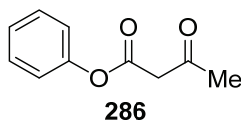
**DC:**  $R_f = 0.43$  (Petrolether/Aceton 3:2)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.77-4.67 (m, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.99-1.85 (m, 2H); 1.68-1.64 (m, 2H); 1.41-1.31 (m, 2H); 1.03-0.86 (m, 9H); 0.76-0.74 (d, 3H).

**spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  (**298**) = -66.4  $\pm$  0.1 (EtOH; 22.5 °C; 0.27 g/100 mL);

(Lit.<sup>[304]</sup>: -66.23)

### 3-Oxobuttersäurephenylester (286)



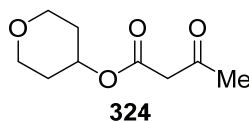
2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (3.00g; 21.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und Phenol (2.78 g; 29.6 mmol; 1.40 Äquiv.) wurden in Toluol (100 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt und dann am Rotationsverdampfer eingengt. Der  $\beta$ -Ketoester **286** wurde zunächst säulenchromatographisch (Petrolether/Aceton 7:3) isoliert und anschließend aus Ethanol umkristallisiert (farbloser Feststoff; 1.01 g; 5.67 mmol; 27%).

**DC:**  $R_f$  = 0.24 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 43.7 °C (EtOH, Literatur<sup>[305]</sup>: 42.5 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  7.40-7.34 (m, 2H); 7.24-7.18 (m, 1H); 7.12-7.09 (m, 2H); 3.67 (s, 2H); 2.34 (s, 3H).

### 3-Oxobuttersäure-4-Tetrahydropyranylester (324)



Tetrahydro-2*H*-pyran-4-ol (1.00 g; 9.79 mmol; 1.00 Äquiv.) und Dioxin **272** (0.99 g; 6.99 mmol; 1.40 Äquiv.) wurden in Toluol (50 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt und  $\beta$ -Ketoester **324** im Anschluss säulenchromatographisch (Aceton/Petrolether 3:2) als fahlgelbes Öl (1.26 g; 6.77 mmol; 69%) isoliert.

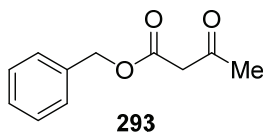
**DC:**  $R_f$  = 0.24 (Aceton/Petrolether 3:2)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  5.04-4.97 (m, 1H); 3.94-3.85 (m, 2H); 3.58-3.48 (m, 2H); 3.45 (s, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.95-1.90 (m, 2H); 1.75-1.63 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  200.5; 166.5; 70.4; 65.4; 65.3; 50.4; 31.9; 31.7; 30.3.



### 3-Oxobuttersäurebenzylester (293)



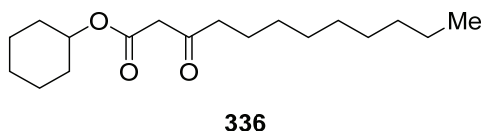
Dioxin **272** (3.00 g; 21.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und Benzylalkohol (2.96 g; 29.6 mmol; 1.40 Äquiv.) wurden in Xylol (50 mL) nach Arbeitsvorschrift A1 8 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde **293** durch Kugelrohrdestillation (169 °C;  $4.4 \times 10^{-2}$  mmbar) und nachfolgender Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als farbloses Öl (2.38 g; 12.4 mmol; 59%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.11$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  7.32 (m, 5H); 5.14 (s, 2H); 3.68 (s, 2H); 2.18 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  201.4; 167.1; 135.8; 128.4; 128.0; 126.6; 126.4; 62.9 (CH<sub>2</sub>-Ph); 49.5 (CH<sub>2</sub>); 30.0 (Me).

### 3-Oxododecansäurecyclohexylester (336)



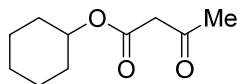
NaH (60%; 400 mg; 10.0 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (10 mL) suspendiert und bei Eisbadkühlung 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.86 g; 10.1 mmol; 1.00 Äquiv.) zugetropft. Nach 10 min wurde eine *n*-BuLi-Lösung in Hexan (2.5 M; 4 mL; 10.0 mmol; 1.00 Äquiv.) addiert und weitere 10 min bei 0 °C gerührt. 1-Bromooctan (1.75 mL; 10.0 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde zugetropft, und nach 10 min Eisbadkühlung wurde das Experiment 2 h bei Raumtemperatur fortgesetzt.  $\beta$ -Ketoester **336** wurde säulenchromatographisch (Petrolether/Ethylacetat 9:1) als farbloses Öl (1.69 g; 5.7 mmol; 57%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.53$  (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  4.86-4.76 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2.55-2.49 (t, 2H); 1.88-1.26 (m, 24H); 0.90-0.85 (t, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  203.3; 166.9; 74.0; 49.9; 43.1; 32.0; 31.6; 29.5; 29.4; 29.2; 25.4; 23.8; 23.6; 22.8; 14.2.

### 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**)



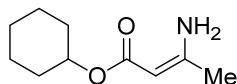
**89**

2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (25.0 g; 176 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde mit Cyclohexanol (24.6 g; 246 mmol; 1.40 Äquiv.) in Toluol (100 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt.  $\beta$ -Ketoester **89** wurde durch fraktionierende Destillation (100-110 °C, 8 mbar) als farbloses Öl (20.5 g; 111 mmol; 63%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.61 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**$^1\text{H}$ -NMR**<sup>[306]</sup>: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.80 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2,25 (s, 3H); 1.86-1.21 (m, 10H).

### 3-Amino-2-en-buttersäurecyclohexylester (**143**)



**143**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.00 g; 5.43 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (421 mg; 5.46 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in Methanol (5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Enamin **143** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 4:1) als farbloser Feststoff (112 mg; 0.61 mmol; 11%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.68 (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

**Smp.:** 46.0 °C

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  4.65 (m, 1H); 1.87 (s, 3H); 1.83-1.32 (m, 10H).

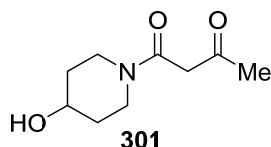
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  171.6; 162.6; 83.5; 71.5; 33.2; 26.6; 25.0; 21.9; 21.8.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ : 184.1332 u; ermittelt:  $m/z$  = 184.1334  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]): 3441 (w); 3333 (w); 2932 (m); 2855 (m); 2361 (m); 1651 (s); 1613 (s); 1559 (m); 1451 (m); 1281 (m); 1165 (m); 1042 (w); 787 (w).

**EA:** berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: **C** 65.54; **H** 9.35; **N** 7.64; ermittelt: **C** 65.74; **H** 9.29; **N** 7.74.

**1-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)butan-1,3-dion (301)**



2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (5.35 g; 37.6 mmol; 1.30 Äquiv.) und 4-Hydroxypiperidin (2.92 g; 28.9 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Arbeitsvorschrift A1 in Toluol (100 mL) 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das  $\beta$ -Ketoamid **301** durch Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) als gelbes Öl (2,2 g; 11.9 mmol; 41%) isoliert.

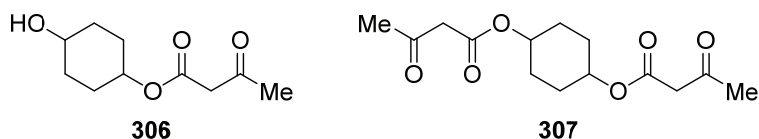
**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.25 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  4.04-3.91 (m, 2H); 3.68-3.60 (m, 1H); 3.56 (s, 1H); 3.29-3.16 (m, 2H); 2.27 (s, 3H); 1.93-1.84 (m, 2H); 1.74-1.73 (d, 1H); 1.59-1.46 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  202.6; 164.9; 66.9; 50.3; 43.8; 29.2; 34.4; 33.8; 30.3.

**3-Oxobuttersäure-4-hydroxycyclohexylester (306) und**

**3-Oxobuttersäure-4-[(3-oxobutanoyl)oxy]-cyclohexylester (307)**



1,4-Cyclohexandiol (*cis/trans*-Gemisch) (10.5 g; 90.3 mmol; 1.40 Äquiv.) wurde mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (9.17 g; 64.5 mmol; 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Die  $\beta$ -Ketoester **306** (1.62 g; 8.09 mmol; 13%) und **307** (769 mg; 2.70 mmol; 8%) wurden säulenchromatographisch (Petrolether/Aceton 3:2) als farblose Öle isoliert.

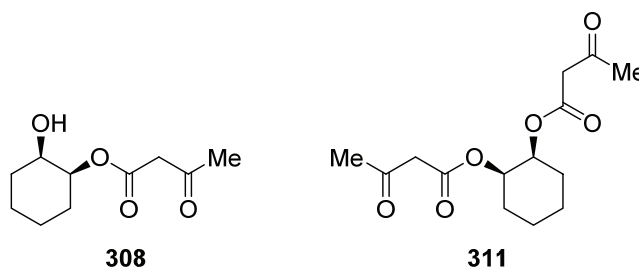
**DC:** *R*<sub>f</sub> (**306**) = 0.38 (Petrolether/Aceton 3:2)

*R*<sub>f</sub> (**307**) = 0.53 (Petrolether/Aceton 3:2)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **306**): δ 5.23 (m, 1H); 4.95 (m, 1H); 3.56-3.44 (ss, 2H); 2.28-2.25 (ss, 3H); 2.17-1.64 (m, 8H).

(250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **307**): δ 4.92 (m, 2H); 3.45-3.44 (ss, 3H); 2.27-2.26 (ss, 6H); 2.00-1.59 (m, 8H).

**cis-3-Oxobuttersäure-2-hydroxycyclohexylester (308)** und  
**cis-3-Oxobuttersäure-2-[(3-oxobutanoyl)oxy]cyclohexylester (311)**



*cis*-1,2-Cyclohexandiol (500 mg; 4.30 mmol; 1.20 Äquiv.) und 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (510 mg; 3.59 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Arbeitsvorschrift A1 in Toluol 2 h zum Rückfluss erhitzt. β-Ketoester **308** (416 mg; 2.08 mmol; 58%) und **311** (195 mg; 0.69 mmol; 38%) wurden säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1) getrennt und als farblose Öle erhalten.

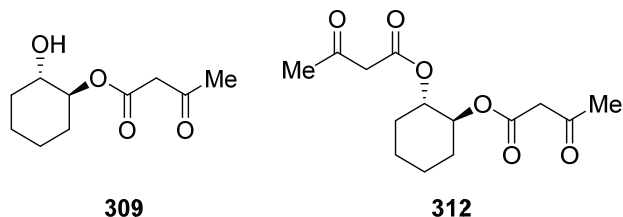
**DC:** *R<sub>f</sub>* (**308**) = 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/Aceton 3:3:1)

*R<sub>f</sub>* (**311**) = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **308**): δ 5.02-4.99 (m, 1H); 3.88 (s, 1H); 3.52 (s, 2H); 2.54 (s, 1H); 2.26 (s, 3H); 1.89-1.35 (m, 8H).

(250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **311**): δ 5.11-5.08 (m, 2H); 2.45 (s, 4H); 2.27 (s, 6H); 1.83-1.44 (m, 8H).

***trans*-3-Oxobuttersäure-2-hydroxycyclohexylester (309) und  
*trans*-3-Oxobuttersäure-2-[(3-oxobutanoyl)oxy]cyclohexylester (312)**



*trans*-1,2-Cyclohexandiol (racemisch) (500 mg; 4.30 mmol; 1.20 Äquiv.) wurde mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (510 mg; 3.59 mmol; 1.00 Äquiv.) nach allgemeiner Arbeitsvorschrift umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1) wurden die β-Ketoester **309** (386 mg; 1.93 mmol; 54%) und **312** (147 mg; 0.52 mmol; 29%) als farblose Öle erhalten.

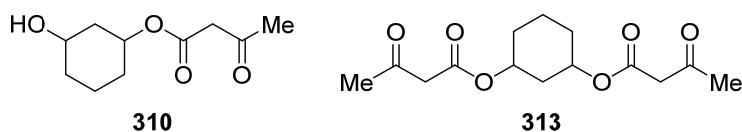
**DC:**  $R_f$  (**309**) = 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/Aceton 3:3:1)

$R_f$  (**311**) = 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/Aceton 3:3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **309**): δ 4.72 (m, 1H); 3.52 (s, 2H); 3.59-2.48 (m, 1H); 2.92 (s, 1H); 2.27 (s, 3H); 2.03-1.96 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.32 (m, 4H).

(250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **311**): δ 4.87-4.85 (m, 2H); 3.48 (s, 4H); 2.24 (s, 6H); 2.05 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.36 (m, 4H).

**3-Oxobuttersäure-3-hydroxycyclohexylester (310) und  
 3-Oxobuttersäure-3-[(3-oxobutanoyl)oxy]cyclohexylester (313)**



1,3-Cyclohexandiol (*cis/trans*-Gemisch) (500 mg; 4.30 mmol; 1.20 Äquiv.) wurde mit 2,2,6-Trimethyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (**272**) (510 mg; 3.59 mmol; 1.00 Äquiv.) nach allgemeiner Arbeitsvorschrift umgesetzt. Durch säulenchromatographische Trennung (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1) wurden die β-Ketoester **310** (70.0 mg; 0.35 mmol; 10%) und **313** (49.6 mg; 0.17 mmol; 10%) als farblose Öle isoliert.

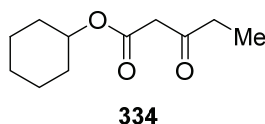
**DC:**  $R_f$  (**310**) = 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1)

$R_f$  (**313**) = 0.60 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 3:3:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **310**): δ 5.14 (m, 1H); 4.97-4.83 (m, 1H); 3.44 (s, 1H); 3.42 (s, 1H); 2.27 (s, 3H); 1.95-1.33 (m, 8H).

(250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **313**): δ 4.88-4.85 (m, 2H); 3.47 (s, 4H); 2.24 (s, 6H); 2.04 (m, 2H); 1.74 (m, 2H); 1.35 (m, 4H).

### 3-Oxopentansäurecyclohexylester (**334**)



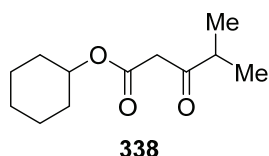
NaH (95%; 55.6 mg; 2.20 mmol; 2.20 Äquiv.) wurde in THF (20 mL) suspendiert und unter *Ar*-Atmosphäre auf 0 °C gekühlt. 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (359 mg; 1.95 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde zugetropft und 10 min gerührt. *n*-BuLi (2.5 M in Hexan; 0.85 mL; 2.13 mmol; 2.13 Äquiv.) wurde addiert und eine orange-braune Färbung der Suspension konnte beobachtet werden. Nach weiteren 10 min Rühren bei 0 °C wurde MeI (140 µL; 2.25 mmol; 2.25 Äquiv.) zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Umsetzung wurde durch Zugabe halbkonzentrierter HCl (2 mL) beendet. Die gelbe Lösung wurde zunächst am Rotationsverdampfer eingengt und dann mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3 x je 20 mL). Die roten organischen Extrakte wurden vereinigt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der β-Ketoester **334** wurde nach Destillation (70 °C; 5 x 10<sup>-2</sup> mbar) als orangefarbenes Öl (146 mg; 0.74 mmol; 38%) erhalten.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.39 (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 4.81 (m, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.60-2.52 (qart., 2H); 1.87-1.84 (m, 2H); 1.73-1.70 (m, 2H); 1.49-1.30 (m, 6H); 1.10-1.05 (t, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 203.6; 166.9; 74.0; 49.6; 36.4; 31.6; 25.4; 23.8; 7.70.

#### 4-Methyl-3-oxopentansäurecyclohexylester (**338**)



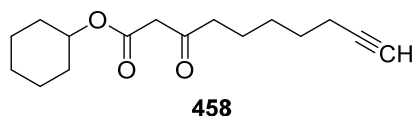
NaH (95%; 56 mg; 2.22 mmol; 1.10 Äquiv.) wurde in THF (20 mL) suspendiert und unter *Ar*-Atmosphäre auf 0 °C gekühlt. 3-Oxopentansäurecyclohexylester (**334**) (398 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde zur Suspension gegeben und 10 min gerührt. Anschließend wurde *n*-BuLi (2.5 M in Hexan; 0.85 mL; 2.13 mmol; 1.06 Äquiv.) zugetropft, wobei eine Gelbfärbung eintrat. Nach Zugabe vom MeI (140 µL; 2.25 mmol; 1.12 Äquiv.) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Zutropfen halbkonzentrierter HCl (2 mL) abgebrochen. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Diethylether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. β-Ketoester **338** wurde durch Flash-Chromatografie (20 min; 100% Petrolether → Petrolether/Ethylacetat 9:1) als gelbes Öl (157 mg; 0.74 mmol; 37%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.41 (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 4.81 (m, 1H); 3.47 (s, 2H); 2.73 (hept., 1H); 1.88-1.26 (m, 10H); 1.14 (s, 3H); 1.12 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 206.9; 167.0; 73.9; 47.7; 41.3; 31.6; 25.3; 23.8; 18.1.

#### 3-Oxo-9-in-decansäurecyclohexylester (**458**)



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (50.3 mg; 0.27 mmol; 1.00 Äquiv.) und NaH (60%; 13.5 mg; 0.34 mmol; 1.26 Äquiv.) wurden in THF (3 mL) mit Butyllithium (2.5 M in Hexan; 0.4 mL; 1.00 mmol; 3.70 Äquiv.) und 6-Bromhex-1-in (**457**) (48 mg; 0.30 mmol; 1.10 Äquiv.) nach allgemeiner Arbeitsvorschrift A2 umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am

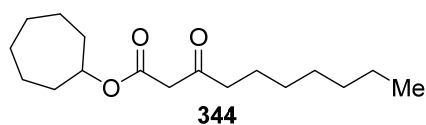
Rotationsverdampfer entfernt und nach Säulenchromatographie wurde  $\beta$ -Ketoester **458** als farbloses Öl (25 mg; 0.09 mmol; 35%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.30 (Petrolether/Ethylacetat 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.80 (m, 1H); 3.40 (s, 2H); 2.54 (t, 2H); 2.18 (m, 2H); 1.93-0.84 (m, 17H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  203.0; 168.8; 84.4; 74.0; 68.5; 49.8; 42.9; 31.6; 28.3; 28.2; 25.4; 23.8; 23.8; 23.0.

### 3-Oxodecansäurecycloheptylester (**344**)



Eine Lösung von 3-Oxobuttersäurecycloheptylester (**283**) (599 mg; 3.02 mmol; 1.01 Äquiv.) in 5 mL Tetrahydrofuran wurde zu einer eisbadgekühlten Suspension von NaH (60%; 127 mg; 3.18 mmol; 1.06 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (50 mL) getropft und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. BuLi (2.5 M in Hexan; 1.2 mL; 3.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde bei Eiskühlung langsam zugetropft und die resultierende orange Lösung weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1-Bromhexan (0.42 mL; 3.00 mmol; 1.00 Äquiv.) verlief die Umsetzung über 3 h bei Raumtemperatur. Durch Zugabe gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL) wurde das Experiment beendet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/Aceton 9:1) wurde  $\beta$ -Ketoester **344** als ein gelbes Öl (216 mg; 0.76 mmol; 25%) erhalten. Eine Wiederholung des Experiments ergab **344** mit einer Ausbeute von 61% (5.00 g, 17.8 mmol; 61%).

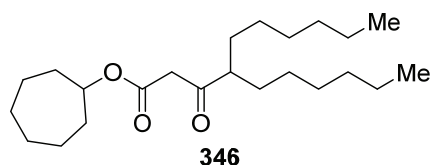
**DC:**  $R_f$  = 0.55 (Petrolether/Aceton 9:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.98 (m, 1H); 3.39 (s, 2H); 2.52 (t, 2H); 1.91 (m, 2H); 1.71-1.44 (m, 12H); 1.27 (m, 8H); 0.87 (t, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  203.4; 166.8; 49.9; 43.2; 34.0; 33.8; 31.8; 29.1; 28.4; 28.3; 23.6; 23.0; 22.7; 14.2.



#### 4-Hexyl-3-Oxodecansäurecycloheptylester (**346**)



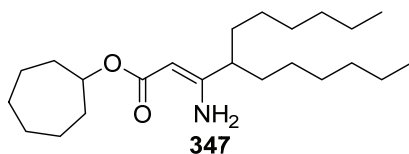
3-Oxodecansäurecycloheptylester (**344**) (3.00 g; 10.6 mmol; 1.00 Äquiv.) und NaH (60%; 440 mg; 11.0 mmol; 1.04 Äquiv.) wurden in THF (100 mL) gelöst. Bei Eisbadkühlung wurde zunächst *n*-Butyllithium (2 M in Hexan; 5.5 mL; 11.0 mmol; 1.04 Äquiv.) zugetropft, und nach 10 min bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von 1-Bromhexan (1.80 g; 10.9 mmol; 1.03 Äquiv.). Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH 2) und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 95:5) wurde  $\beta$ -Ketoester **346** als gelbes Öl (1.1 g; 3 mmol; 28%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.40 (Petrolether/Ethylacetat 95:5)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  4.98 (s, 1H); 3.41 (s, 2H); 2.54 (m, 1H); 1.94-1.89 (m, 3H); 1.71-1.58 (m, 5H); 1.55-1.37 (m, 7H); 1.25 (s, 17H); 0.89-0.85 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  206.9; 181.6; 172.5; 166.8; 90.1; 76.4; 74.9; 52.8; 48.8; 46.0; 34.1; 33.8; 33.0; 31.9; 31.8; 31.4; 29.5; 28.5; 28.4; 27.5; 27.4; 23.0; 22.9; 22.8; 22.7; 14.2.

#### 3-Amino-2-en-4-hexyldecansäurecycloheptylester (**347**)



4-Hexyl-3-oxodecansäurecycloheptylester (**346**) (554 mg; 1.51 mmol; 1.00 Äquiv.) und NH<sub>4</sub>OAc (146 mg; 1.93 mmol; 1.28 Äquiv.) wurden in Methanol (250 mL) und Acetonitril (10 mL) gelöst und 1.5 h bei Siedehitze gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Wasser (50 mL) überschichtet und mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet.  $\beta$ -Ketoester **347** wurde

durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 95:5) als farbloser Feststoff (30 mg; 0.08 mmol; 5%) isoliert.

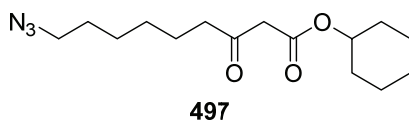
**DC:**  $R_f$  = 0.23 (Petrolether/EtOAc 95:5)

**Smp.:** 83.2 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  4.90 (m, 1H); 4.48 (s, 1H); 1.96-1.88 (m, 3H); 1.69-1.57 (m, 5H); 1.55-1.39 (m, 8H); 1.24 (s, 17H); 0.88-0.84 (m, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  170.2; 167.0; 84.0; 73.2; 47.3; 34.5; 31.8; 29.5; 28.5; 27.5; 23.3; 22.8; 14.2.

#### 9-Azido-3-oxononansäurecyclohexylester (**497**)



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (95.0 mg; 0.52 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (10 mL) gelöst und mit NaH (60%; 21.0 mg; 0.53 mmol; 1.02 Äquiv.) bei Eisbadkühlung gerührt. Nach 10 min wurde eine Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) (0.4 mL; 0.64 mmol; 1.26 Äquiv.) zugetropft. Nach weiteren 10 min wurde 1-Azido-5-brompentan (**496**) (284 mg; 0.62 mmol; 1.19 Äquiv.) zugegeben und die orangene Suspension für 2 h gerührt. Durch Zugabe von  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wurde die Reaktionslösung neutralisiert und mit Ethylacetat (3 x 10 mL) extrahiert. Azid **497** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Methyl-*tert*-Butylether 5:1) als gelbliches Öl (5 mg; 0.02 mmol; 3%) isoliert.

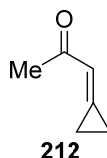
**DC:**  $R_f$  = 0.37 (Petrolether/Methyl-*tert*-Butylether 5:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.84-4.78 (m, 1H); 3.51 (s, 2H); 3.29-3.25 (t, 2H); 2.41-2.36 (t, 2H); 1.87-1.24 (m, 18H).

**GC-MS:**  $t_R$  = 12.4 min (Methode: A); berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3^-$ : 267.18 u; ermittelt:  $m/z$  = 267.2  $[\text{M}-\text{N}_2]^+$

## 5.2.2. Darstellung der 1,3-Diketone

### 1-Cyclopropylidenpropan-2-on (**212**)<sup>[218],[307]</sup>



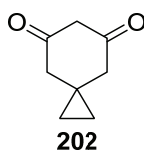
1-(Triphenylphosphoranylidene)propan-2-on (**219**) (2.10 g; 6.60 mmol; 1.33 Äquiv.) wurde in 1,2-Dichlorbenzol (10 mL) (mit  $\text{CaH}_2$  getrocknet und destilliert) gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure (92.4 mg; 0.54 mmol; 11 mol%) zugegeben. (1-Ethoxycyclopropyl)trimethylsilan (**220**) (1.0 mL; 4.97 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde bei Raumtemperatur zugetropft und 5 min gerührt. Anschließend wurde 1 h auf 100 °C erwärmt. Die gelbe Lösung wurde mit Silica (50 mL) aufgenommen und dann durch Kieselgelfiltration zunächst mit *n*-Hexan gewaschen bis keine UV-Löschung auf der DC-Platte sichtbar war. Anschließend wurde Enon **212** mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) eluiert. Die Dichlormethan-Lösung wurde am Rotationsverdampfer (40 °C, 800 mbar) eingengt und **212** als ein farbloses Öl (105 mg; 1.09 mmol; 22%) erhalten, welches ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

**GC-MS:**  $t_R = 5.34$  min (Methode: 20MIN 40 AUF 200 ELEV 40.M)

berechnet für  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^{++}$ : 95.05 u; ermittelt:  $m/z = 95.0$   $[\text{M}-\text{H}]^{++}$

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]): 7.99 (s, 1H); 2.93-2.86 (d, 7H).

### Spiro[2.5]octan-5,7-dion (**202**)<sup>[218]</sup>



1-Cyclopropyliden-2-propanon (**212**) (105 mg; 1.09 mmol; 1.00 Äquiv.) und Dimethylmalonat (**211**) (327 mg; 2.47 mmol; 2.27 Äquiv.) wurden in MeOH (5 mL) und NaOMe-Lösung (25%; 700  $\mu\text{L}$ ; 3.06 mmol; 2.81 Äquiv.) gelöst und bei 75 °C 16 h gerührt. Anschließend wurde eine 1 M NaOH (2 mL; 2.00 mmol; 1.83 Äquiv.) zugegeben und die Umsetzung 2 h bei 80 °C fortgesetzt. Nach Ansäuern der Reaktionslösung mit 2 M HCl (pH 2) wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 50 mL) wurden die vereinigten organischen Lösungen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand

wurde durch Säulenchromatografie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98:2) fraktioniert und das spiro-1,3-Diketon **202** als farbloser Feststoff (5 mg; 0.04 mmol; 3%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.13$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98:2)

**Smp.:** 126.3 °C

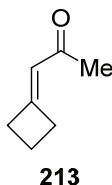
**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[218]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.48 (s, 2H); 2.46 (s, 4H); 0.56 (s, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[218]</sup>: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 203.2; 58.0; 49.2; 13.1; 10.9.

**GC-MS:**  $t_R = 7.98$  min (Methode: B)

berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>: 138.07 u; ermittelt:  $m/z = 137.9$  [M]<sup>+</sup>

**1-Cyclobutylidenpropan-2-on (213)**<sup>[218]</sup>

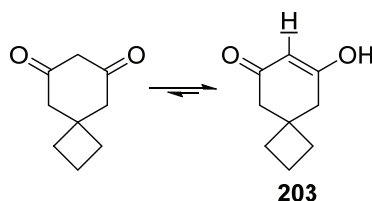


1-(Triphenylphosphoranylidene)-2-propanon (**219**) (1.64 g; 5.15 mmol; 1.02 Äquiv.), Cyclobutanon (**216**) (355 mg; 5.06 mmol; 1.00 Äquiv.) und Benzoesäure (71 mg; 0.58 mmol; 11 mol%) wurden in Toluol (15 mL) gelöst und bei 110 °C 16 h gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und über Kieselgelfiltration zunächst mit Petrolether (100 mL), dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) gewaschen. Die Dichlormethanolösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert (50 °C; 8 mbar). Enon 213 konnte als farbloses Öl (144 mg; 1.31 mmol; 26%) isoliert werden, das direkt weiterverwendet wurde.

**GC:**  $t_R = 5.95$  min (Methode: 20MIN auf 200 ELEV 40)

berechnet für C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sup>+</sup>: 109.07 u; ermittelt:  $m/z = 109.0$  [M-H]<sup>+</sup>

### Spiro[3.5]nonan-6,8-dion (**203**)<sup>[218]</sup>



NaOMe (25 wt% in Methanol; 1 mL; 18.0 mmol; 13.7 Äquiv.) wurde zu einer Lösung von Enon **213** (144 mg; 1.31 mmol; 1.00 Äquiv.) und Dimethylmalonat (**211**) (345 mg; 2.61 mmol; 1.99 Äquiv.) in Methanol (10 mL) zugegeben und 6 h bei 75 °C, dann weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Natronlauge (0.75 M; 5 mL; 3.75 mmol; 2.86 Äquiv.) wurde 4 h zum Rückfluss erhitzt, wobei der Umsetz per DC (Petrolether/Aceton 1:1) verfolgt wurde. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH 2) und 2 h auf 75 °C erwärmt. Nach dreimaliger Extraktion mit Ethylacetat (je 50 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch säulenchromatografische Fraktionierung (Petrolether/Aceton 7:3) konnte **203** als farbloser Feststoff (88 mg; 0.58 mmol; 44%) erhalten werden.

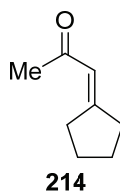
**DC:**  $R_f$  = 0.09 (Petrolether/Aceton 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[218]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.18 (s, 1H); 5.49 (s, 1H); 3.41 (s, 1H); 2.74 (s, 1H); 2.49 (s, 3H); 1.93-1.85 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 203.8; 191.7; 104.2; 57.8; 44.9; 38.9; 35.6; 31.9; 15.1.

**GC-MS:**  $t_R$  = 7.35 min (Methode: A); berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 152.08 u; ermittelt: 152.1 [M]<sup>+</sup>

### 1-Cyclopentylidenpropan-2-on (**214**)



Diethyl-(2-oxopropyl)phosphonat (**219**) (2.00 g; 10.3 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (100 mL) gelöst, mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und Cyclopentanon (**217**) (0.90 mL; 10.3 mmol; 1.00 Äquiv.) sowie NaH (60%; 417 mg; 10.3 mmol; 1.00 Äquiv.) zugegeben.

Nach 2 d wurde das Experiment durch Zugabe von 2 M HCl beendet (pH 5) und die Lösung mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Nach Säulenchromatografie (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (40 °C, 700 mbar) und Michaelakzeptor **214** als gelbes Öl (271 mg; 2.18 mmol; 21%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (Petrolether/Ethylacetat 9:1);  $R_f$  = 0.20 (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

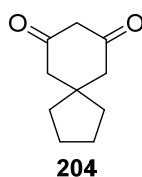
**GC-MS:**  $t_R$  = 5.28 min (Methode: A);

berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sup>+</sup>: 124.09 u; ermittelt:  $m/z$  = 124.1 [M]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): 6.20 (s, 1H); 2.14-2.09 (m, 6H); 1.96-1.87 (m, 5H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): 198.2; 168.5; 120.1; 53.6; 33.5; 23.4.

#### **Spiro[4.5]decan-7,9-dion (204)**



Dimethylmalonat (**211**) (586 mg; 4.43 mmol; 2,03 Äquiv.) und Enon **214** (271 mg; 2.18 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in MeOH (3 mL) und NaOMe (25 wt%; 2 mL; 35.0 mmol; 16.0 Äquiv.) gelöst und 5 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH 5), mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und spiro-1,3-Diketon **204** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (36 mg; 0.22 mmol; 10%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.27 (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 132.1 °C (Literatur<sup>[308]</sup>: 136 °C)

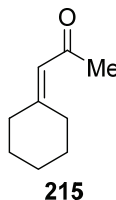
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.33 (s, 1H); 3.34 (s, 1H); 2.59 (s, 2H); 2.34 (s, 2H); 1.71-1.61 (m, 4H); 1.53-1.42 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 203.9; 191.6; 104.4; 58.7; 44.8; 43.6; 38.3; 27.8; 24.3; 24.2.

**GC-MS:**  $t_R = 8.25$  min (Methode: A)

berechnet für  $C_{10}H_{14}O_2$ : 166.10 u; ermittelt:  $m/z = 166.1$  [M]<sup>+</sup>

**1-Cyclohexyliden-2-propanon (215)**<sup>[309]</sup>



Diethyl-(2-oxopropyl)phosphonat (**219**) (2.10 g; 10.8 mmol; 1.02 Äquiv.) wurde in THF (100 mL) gelöst und Cyclohexanon (**218**) (1.1 mL; 10.6 mmol; 1.00 Äquiv.) sowie NaH (60%; 442 mg; 11.1 mmol; 1.05 Äquiv.) bei Eisbadkühlung zugegeben. Nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur, wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH 5) und die wässrige Lösung dreimal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (40 °C, 100 mbar) wurde Enon **215** durch Säulenchromatografie (100%  $CH_2Cl_2$ ) als gelbes Öl (766 mg; 5.6 mmol; 51%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (100%  $CH_2Cl_2$ )

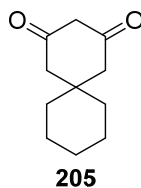
**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[309]</sup>: (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  5.96 (s, 1H); 2.76 (t, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.11-2.15 (m, 2H); 1.56-1.66 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[309]</sup>: (75.5 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  199.5; 162.0; 121.5; 38.2; 32.0; 29.9; 28.9; 28.0; 26.3.

**GC-MS:**  $t_R = 6.0$  min (Methode: A)

berechnet für  $C_9H_{13}O$ : 130.10 u; ermittelt:  $m/z = 138.1$  [M-H]<sup>+</sup>

**Spiro[5.5]undecan-2.4-dion (205)**



1-Cyclohexyliden-2-propanon (**215**) (766 mg; 5.54 mmol; 1.00 Äquiv.) und Dimethylmalonat (**211**) (1.51 g; 11.4 mmol; 2.06 mmol) wurden in NaOMe (25%; 5 mL; 21.9 mmol; 3.95 Äquiv.) und Methanol (3 mL) gelöst. Die resultierende gelbe Suspension wurde auf

75 °C erwärmt und 16 h gerührt. Nach Zugabe einer KOH-Lösung (10%; 2 mL; 3.90 mmol; 0.70 Äquiv.) wurde 1 h auf 75 °C erwärmt, anschließend mit 2 M HCl angesäuert (pH 1) und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert und die kombinierten organischen Lösungen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wurde spiro-1,3-Diketon **205** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (376 mg; 2.09 mmol; 38%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 163.4 °C

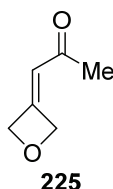
**GC-MS:**  $t_R = 9.0$  min (Methode: A)

berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub><sup>•</sup>: 180.12 u; ermittelt: 180.0 [M]<sup>•</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.33 (s, 2H); 2.58 (s, 4H); 1.31-1.49 (m, 10H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 203.8; 57.9; 51.9; 36.5; 33.9; 25.5; 21.5.

**1-(3-Oxetanylidene)-2-propanon (225)**<sup>[220]</sup>



Oxetan-3-on (**222**) (72.3 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) gelöst, und Diethyl(2-oxopropyl)phosphonat (**219**) (421 mg; 1.32 mmol; 1.32 Äquiv.) portionsweise zugegeben und unter Ar-Atmosphäre 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (100mbar; 40 °C) und Enon **225** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloses Öl (109 mg; 0.97 mmol; 97%) mit süßlichem Geruch isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.37$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**GC-MS:**  $t_R = 5.85$  min (Methode: B)

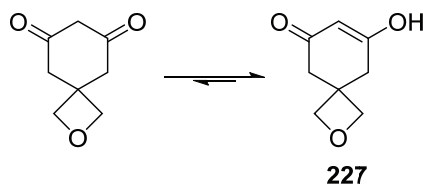
berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub><sup>•</sup>: 112.05 u; ermittelt:  $m/z = 111.9$  [M]<sup>•</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[220]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 5.97 (m, 1H); 5.48 (m, 2H); 5.27 (m, 2H); 2.14 (s, 3H).



$^{13}\text{C-NMR}^{[220]}$ : (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  196.8; 158.5; 118.1; 82.0; 78.9; 30.3.

## 2-Oxaspiro[3.5]nonan-6,8-dion (**227**)



Dimethylmalonat (**211**) (1318 mg; 9.98 mmol; 8.99 Äquiv.) und NaH (60%; 226 mg; 5.65 mmol; 5.09 Äquiv.) wurden in THF (3 mL) suspendiert und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Enon **225** (124 mg; 1.11 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde als Lösung in THF (2 mL) zu der Suspension getropft und 5 h zum Rückfluss erhitzt. Die orangene Suspension wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Überstand mit Natronlauge (0.75 M; 5 mL; 3.75 mmol; 3.78 Äquiv.) gelöst und 2 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde Schwefelsäure (2.5 M; 7 mL; 17.5 mmol; 15.8 Äquiv.) zugegeben und 1.5 h auf 100 °C erwärmt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat (50 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Überstand säulenchromatographisch fraktioniert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5). Spiro-1,3-Diketon **227** wurde zunächst als gelbes Öl erhalten, das bei Raumtemperatur als farbloser Feststoff (73.0 mg; 0.47 mmol; 42%) kristallisierte.

**DC:**  $R_f$  = 0.24 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5)

$R_f$  = 0.50 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  85:15)

**Smp.:** 127.3 °C

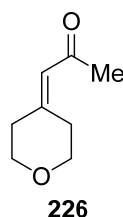
$^1\text{H-NMR}$ : (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  9.16 (s, 1H); 4.47 (s, 4H); 3.73 (s, 1H); 2.74 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  189.1; 104.8; 81.2; 41.8; 39.4.

**GC-MS:**  $t_R$  = 8.63 min (Methode: B)

berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$ : 154.06 u; ermittelt:  $m/z$  = 153.9 [M] $^+$

### 1-(4-Tetrahydropyranyl)propan-2-on (**226**)



Diethyl(2-oxopropyl)phosphonat (**219**) (1.50 g; 7.72 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (11 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaH (60%; 309 mg; 7.72 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde portionsweise zugegeben und die erhaltene Suspension 10 min bei Raumtemperatur gerührt. 4-Oxo-tetrahydropyran (**223**) (773 mg; 7.72 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde zugegeben und die Lösung 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M HCl angesäuert (pH 5) und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt (100 mbar; 40 °C) und Enon **226** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 9:1) als hellgelbes Öl (500 mg; 3.57 mmol; 46%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (Petrolether/Aceton 9:1)

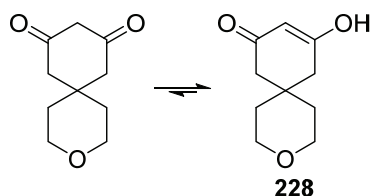
**GC-MS:**  $t_R = 7.50$  min (Methode: B)

berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 140.08 u; ermittelt:  $m/z = 139.9$  [M]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 6.06 (s, 1H); 3.81-3.77 (t, 2H); 3.74-3.70 (t, 2H); 3.00-2.96 (t, 2H); 2.32-2.28 (t, 2H); 2.20 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 199.2; 155.7; 122.5; 69.3; 68.7; 37.7; 32.1; 31.2.

### 3-Oxaspiro[5.5]undecan-8,10-dion (**228**)



Enon **226** (296 mg; 2.14 mmol; 1.00 Äquiv.) und Dimethylmalonat (**211**) (282 mg; 2.13 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (15 mL) gelöst und Natriummethanolat in MeOH (2.5 M; 2 mL; 5.00 mmol; 2.35 Äquiv.) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Siedehitze wurde die rotbraune Suspension am Rotationsverdampfer eingengt und das orange Wachs

mit Natronlauge (2 M; 12 mL; 24 mmol; 11.3 Äquiv.) gelöst. Zunächst wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt, dann mit Schwefelsäure (2.5 M; 14 mL; 35 mmol; 16.4 Äquiv.) angesäuert (pH 1). Während der Säurezugabe eine Gasentwicklung sowie eine Gelbfärbung der Lösung beobachtet. Die Umsetzung erfolgte über 1.5 h bei Siedehitze und anschließend über 16 h bei Raumtemperatur. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (50 mL) sowie mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch fraktioniert (1. CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5; 2. CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15). 1,3-Diketon **228** wurde als farbloser Feststoff (200 mg; 1.10 mmol; 52%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)

$R_f = 0.36$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15)

**Smp.:** 158.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 5.45 (s, 1H); 3.70-3.66 (t, 4H); 2.68 (s, 2H); 2.41 (s, 2H); 1.62-1.58 (m, 2H); 1.49-1.46 (m, 2H).

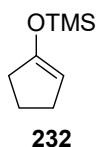
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 202.9 (Keton); 189.5 (Enol); 103.7 (Enol); 63.5; 63.2; 58.1 (Keton); 51.4; 43.6; 36.4; 35.9; 33.3; 31.6.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2916 (w); 2854 (w); 2623 (w); 2359 (w); 1624 (s); 1527 (m); 1223 (s); 1103 (s); 847 (s).

**GC-MS:**  $t_R = 10.82$  min (Methode: B)

berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: 182.09 u; ermittelt:  $m/z = 182.0$  [M]<sup>+</sup>

**(Cyclopent-1-en-1-yloxy)trimethylsilan (232)**<sup>[222]</sup>

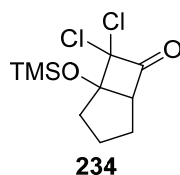


Nach einer Vorschrift von Ragan *et. al.*<sup>[222]</sup> wurde NaI (93.9 g; 0.63 mol; 1.26 Äquiv.) in Acetonitril (600 mL) gelöst und Cyclopentanon (**217**) (42.2 g; 0.50 mol; 1.00 Äquiv.) sowie Et<sub>3</sub>N (123 mL; 0.89 mol; 1.78 Äquiv.) zugegeben. Frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid (74 mL; 0.59 mol; 1.2 Äquiv.) wurden in Acetonitril (50 mL) gelöst und 30 min der rotbraunen Reaktionslösung zugetropft. Es konnte eine zunehmende Trübung der Lösung

beobachtet werden. Nach vollständiger Zugabe wurde die braune Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit *n*-Hexan (200 mL) überschichtet und extrahiert (3 x 200 mL *n*-Hexan). Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (3 x 100 mL) und mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch fraktionierende Destillation (3 mbar; 40 °C) wurde **232** als farbloses Öl (66.0 g; 0.42 mol; 84%) isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[222]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 4.60 (s, 1H); 2.27-2.22 (m, 4H); 1.84 (m, 2H); 0.19 (s, 9H).

**7,7-Dichloro-1-[(trimethylsilyl)oxy]bicyclo[3.2.0]heptan-6-on (234)**<sup>[222]</sup>

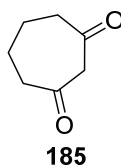


Zu einer Lösung von 1-(Trimethylsilyloxy)-1-cyclopenten (**232**) (75.0 g; 0.48 mol; 1.00 Äquiv.) in *n*-Hexan (900 mL) wurde bei Eisbadkühlung Et<sub>3</sub>N (93 mL; 0.67 mol; 1.40 Äquiv.) zügig zugetropft. Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde eine Lösung von Dichloracetylchlorid (**233**) (55 mL; 0.57 mol; 1.19 Äquiv.) in *n*-Hexan (400 mL) zugetropft (ca. 1.5 mL/min) und nach vollständiger Zugabe bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Die erhaltene braune Suspension wurde mit einer Glasfritte (G3) filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc nachgewaschen bis die Waschlösung farblos war (5 x 100 mL). Die vereinigten EtOAc-Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (300 mL) gelöst, über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (aktiviert, neutral, Brockmann 1) filtriert und mit EtOAc (4 x 50 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Verbindung **234** als ein braunes Öl (112 g; 0.42 mol; 88%) erhalten, das ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet wurde.

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[222]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.61 (d, 1H); 2.53-2.46 (m, 1H); 2.06-2.00 (m, 2H); 1.95-1.85 (m, 2H); 1.53-1.49 (m, 1H); 0.20 (s, 9H).

**RI**: n<sub>D</sub> = 1.486 (Lit.<sup>[197]</sup>: 1.485)

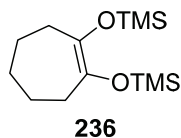
### Cycloheptan-1,3-dion (**185**)<sup>[222]</sup>



Verbindung **234** (111 g; 0.42 mol; 1.00 Äquiv.) wurde in einer *iso*-Propanol-Wasser-Mischung (1 L; 1:1) suspendiert. Die Suspension wurde in einem Eis-Salz-Kältebad (-8 °C) gekühlt und Zn-Staub (124 g; 1.90 mol; 4.52 Äquiv.) sowie AcOH (9.27 M; 133 mL; 1.23 mol; 2.93 Äquiv.) nacheinander zugegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur der Suspension 0 °C nicht überstieg. Nach vollständiger Zugabe wurde 30 min bei -9 °C und weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die graugrüne Suspension wurde filtriert und der Filterkuchen mit *iso*-Propanol (3 x 100 mL) nachgewaschen. Das gelbe Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Hälfte eingengt und dann unter Eisbadkühlung mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert (pH 7). Der dabei entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit *iso*-Propanol (3 x 100 mL) und Ethylacetat (3 x 100 mL) nachgewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingengt (65 °C; 125 mbar), das resultierende tiefrote Öl in Dichlormethan (200 mL) gelöst und mit Wasser (3 x 100 mL) extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 1,3-Diketon **185** als farbloses Öl (14.6 g; 0.12 mol; 30%) durch Destillation (70 °C; 4 x 10<sup>-2</sup> mbar) isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR<sup>[222]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.53 (s, 2H); 2.51 (m, 4H); 1.92 (m, 4H).

### Trimethyl({2-[(trimethylsilyl)oxy]cyclohept-1-en-1-yl}oxy)silan (**236**)<sup>[223]</sup>

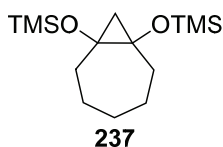


Na (2.70 g; 117 mmol; 4.70 Äquiv.) wurde in Toluol (250 mL) bei 112 °C unter heftigem Rühren suspendiert. Bei Raumtemperatur wurde TMSCl (frisch mit CaH<sub>2</sub> getrocknet und destilliert) (14.0 mL; 110 mmol; 4.42 Äquiv.) zugetropft und nach vollständiger Zugabe auf 40 °C erwärmt. Unter kräftigem Rühren wurde Heptandisäuredimethylester (4.5 mL; 24.9 mmol; 1.00 Äquiv.) über 2 h tropfenweise zugegeben und 3 d bei Siedehitze gerührt, wobei eine zunehmend violette Färbung der Suspension zu beobachten war. Die Suspension wurde filtriert und der violette Rückstand mit Toluol und *n*-Hexan (jeweils 3 x 75 mL)

nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und **236** als gelbes Öl (6.82 g; 25.0 mmol; quantitativ) isoliert, das ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion umgesetzt wurde.

$^1\text{H-NMR}^{[223]}$ : (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  2.23 (m, 4H); 1.64 (m, 6H); 0.20 (s, 18H).

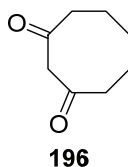
**Trimethyl(7-[(trimethylsilyl)oxy]bicyclo[5.1.0]octan-1-yl)oxy)silan (237)**<sup>[223]</sup>



Verbindung **236** (6.82 g; 25.0 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Toluol (200 mL) gelöst und in einem Eis-Salz-Kältebad gekühlt (-8 °C). Diiodmethan (über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutral) filtriert) (5.5 mL; 68.2 mmol; 2.73 Äquiv.) wurde im *Ar*-Gegenstrom zugetropft. Eine  $\text{Et}_2\text{Zn}$ -Lösung (1 M in Hexan; 37.0 mL; 37.0 mmol; 1.48 Äquiv.) wurde über 30 min zugegeben und 1 h bei Eisbadkühlung gerührt sowie weitere 16 h bei Raumtemperatur. Die resultierende gelbe Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung angesäuert (pH 5). Nach Extraktion der wässrigen Lösung mit Toluol (3 x 100 mL), wurden die vereinigten organischen Extrakte zunächst mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (100 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (100 mL) gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum ( $1.4 \times 10^{-2}$  mbar) wurde Verbindung **237** als gelbes Öl erhalten (5.73 g; 20.0 mmol; 80%), das ohne zusätzliche Reinigung weiter verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}^{[223]}$ : (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  0.18 (s, 18H); 2.04 (s, 10H). (Zuordnung der beiden Protonen am Cyclopropyl-Ring nicht eindeutig möglich)

**Cyclooctan-1,3-dion (196)**<sup>[223]</sup>



Periodsäure (20.2 mg; 0.09 mmol; 1.13 Äquiv.) wurde in Ethanol (3 mL) gelöst und in einem Eis-Salz-Kältebad (-10 °C) gekühlt. Eine ethanolische Lösung (2 mL) der Verbindung **237** (23.0 mg; 0.08 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde langsam zugetropft, 30 min bei -10 °C und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan (20 mL) wurde zugegeben und mit Wasser (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden noch zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

(2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Lösungen mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die Isolierung von **196** als gelbes Öl (9.0 mg; 0.06 mmol; 75%) erfolgte durch Destillation (104-110 °C; 5 mbar).

**GC-MS:**  $t_R = 8.09$  min (Methode: B)

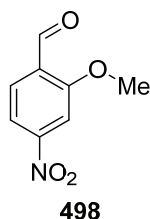
berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>: 140.08 u; ermittelt:  $m/z = 139.9$  [M]<sup>+</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[223]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 3.07 (s, 1H); 2.20 (m, 2H); 2.00 (m, 2H); 1.75-1.34 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** Keton-Form: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 211.2; 50.6; 39.4; 24.2; 23.3; 22.8; 21.5. Enol-Form: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 198.9; 181.9; 106.9; 41.8; 36.6; 31.0; 27.5; 24.9.

### 5.2.3. Darstellung der Aldehyde

2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (**498**)<sup>[310]</sup>



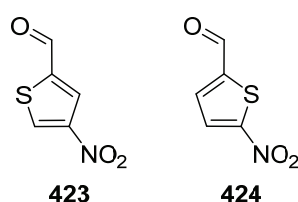
2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd (330 mg; 1.97 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in DMF (2 mL) gelöst, MeI (0.7 mL; 11.2 mmol; 5.69 Äquiv.) sowie Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 mg; 2.64 mmol; 1.34 Äquiv.) zugegeben und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 mL) und die vereinigten Extrakte am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) wurde der Aldehyd **498** als gelber Feststoff (345 mg; 1.90 mmol; 97%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.59 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 120.2 °C (Literatur: 119.5-120.5 °C<sup>[311]</sup>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]):  $\delta$  10.5 (s, 1H); 8.71-8.70 (d, 2H); 8.46-8.43 (m, 1H); 7.14-7.11 (d, 1H); 4.08 (s, 3H).

**4-Nitrothiophen-2-carbaldehyd (423) und 5-Nitrothiophen-2-carbaldehyd (424)**



Nach einer Vorschrift von Laali und Aridoss<sup>[273]</sup> wurde 2-Thiophencarboxaldehyd (186  $\mu$ L; 1.99 mmol; 1.00 Äquiv.) in Ethylammoniumnitrat (860  $\mu$ L; 10.0 mmol; 19.9 Äquiv.) gelöst. Die Lösung wurde in einem Eis-NaCl-Bad gekühlt, während Tf<sub>2</sub>O (340  $\mu$ L; 2.02 mmol; 1.02 Äquiv.) langsam zugetropft wurde. Nach vollständiger Zugabe wurden weitere 60 min im Eisbad gerührt. Die Isolierung der beiden Regioisomere **423** (133 mg; 0.85 mmol; 43%) und **424** (87 mg; 0.55 mmol; 28%) als braune Harze erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1).

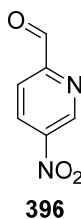
**DC:**  $R_f$  (**423**) = 0.26 (Petrolether/Aceton 4:1);  $R_f$  (**424**) = 0.16 (Petrolether/Aceton 4:1)



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **423**): δ 9.95 (s, 1H); 8.63 (m, 2H); 8.27 (m, 2H).  
(300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **424**): δ 9.98 (s, 1H); 7.98-7.97 (d, 1H); 7.72-7.70 (d, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **423**): δ 182.0; 143.8; 134.4; 129.5.  
(75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]; **424**): δ 183.3; 146.7; 133.5; 128.3.

#### 5-Nitropyridin-2-carboxaldehyd (**396**)



2-Methyl-5-nitropyridin (**395**) (423 mg; 3.06 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (10 mL) gelöst, SeO<sub>2</sub> (428 mg; 3.86 mmol; 1.26 Äquiv.) zugegeben und die Mischung 2 d unter *Ar*-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Der Umsatz wurde durch Dünnschichtchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) verfolgt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der schwarze Rückstand mit Ethylacetat extrahiert (3 x 20 mL). Das orange-braune Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Aldehyd **396** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) als gelber Feststoff (190 mg; 1.24 mmol; 41%) isoliert.<sup>[261]</sup>

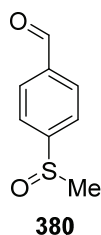
**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**Smp.:** 60.2 °C (Lit.<sup>[312]</sup>: 54-57 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 10.08 (s, 1H); 9.56 (s, 1H); 8.81-8.78 (d, 1H); 8.17-8.15 (d, 1H).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 153.0295 u; ermittelt: *m/z* = 153.0293 [M+H]<sup>+</sup>

#### 4-Methylsulfinylbenzaldehyd (**380**)<sup>[253]</sup>



Bei 0 °C wurde Thioanisaldehyd (**379**) (1.06 g; 696 mmol; 1.00 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) vorgelegt und eine Lösung aus *m*CPBA (1.32 g; 765 mmol; 1.10 Äquiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) zugegeben. Unter *Ar*-Atmosphäre wurde 1 h bei Eisbadkühlung und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL) überschichtet und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (je 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend durch Kieselgelfiltration (200 mL; 100% Ethylacetat) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (937 mg; 514 mmol; 74%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (100% Ethylacetat)

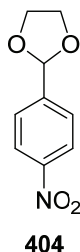
**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[253]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.08 (s, 1H); 8.05-8.02 (d, 2H); 7.82-7.79 (d, 2H); 2.77 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR**: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 191.2; 152.6; 138.3; 130.5; 124.3; 43.9.

**GC-MS:**  $t_R = 10.9$  min (Methode: B)

berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sup>+</sup>: 168.02 u; ermittelt:  $m/z = 167.9$  [M]<sup>+</sup>

#### 2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**404**)



4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (2.13 g; 14.1 mmol; 1.00 Äquiv.) und Ethylenglycol (**403**) (1.10 g; 17.8 mmol; 1.26 Äquiv.) wurden in Toluol (100 mL) gelöst, mit *para*-Toluolsulfonsäure (97.0 mg; 0.56 mmol; 4 mol%) versetzt und an einem Dean-Stark-Aufsatz 16 h zum Rückfluss erhitzt, wobei azeotrop Wasser entfernt wurde. Es wurde auf Raumtemperatur

gekühlt und zweimal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 20 mL) gewaschen. Anschließend wurde die organische Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und mit Toluol nachgewaschen (3 x 50 mL). Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und **404** im Eisbad durch Zugabe von 10 mL EtOH als farblose Kristalle (0.87 g; 4.46 mmol; 32%) gefällt.

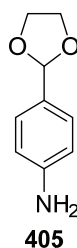
**Smp.:** 92.3 °C (Lit.<sup>[313]</sup>: 90 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.79-8.77 (d, 2H); 8.25-8.22 (d, 2H); 6.42 (s, 1H); 4.65-4.62 (m, 2H); 4.60-4.57 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 184.7; 166.8; 162.7; 156.5; 141.2; 104.6.

**GC-MS:** *t<sub>R</sub>* = 11.2 min (Methode: B); berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> = 194.0 u; ermittelt: 193.9 [M]<sup>+</sup>

#### 4-(1,3-Dioxolan-2-yl)anilin (**405**)



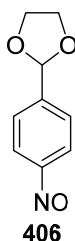
2-(4-Nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**404**) (800 mg; 4.10 mmol; 1.00 Äquiv.) und 5% Rh/C (46.2 mg; 0.02 mmol; 0.6 mol%) wurden in THF (100 mL) suspendiert und mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Unter heftigem Rühren wurde N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O (535 mg; 10.7 mmol; 2.61 Äquiv.) zugetropft. Nach 10 min bei 0 °C wurde die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 20 min gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgur-Filtration abgetrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und **405** als orange-brauner Feststoff (675 mg; 4.09 mmol; quantitativ) erhalten, der ohne zusätzliche Reinigung weiter verwendet wurde.

**DC:** *R<sub>f</sub>* = 0,24 (Petrolether/Aceton 7:3)

**GC-MS:** *t<sub>R</sub>* = 10.6 min (Methode: 20MIN 40 to 200 to 270 – ELEV 40)

berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 164.07 u; ermittelt: *m/z* = 164.0 [M-H]<sup>+</sup>

### 2-(4-Nitrosophenyl)-1,3-dioxolan (406)



Anilin **405** (675 mg; 4.09 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{MnO}_2$  (410 mg; 4.72 mmol; 1.15 Äquiv.) wurden in Dichlormethan (150 mL) suspensiert und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Braunstein wurde durch Kieselgur-Filtration entfernt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) nachgewaschen. Die Nitrosoverbindung **406** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als grüner Feststoff (92.0 mg; 0.47 mmol; 11%) isoliert und direkt weiterverwendet.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Petrolether/Aceton 7:3)

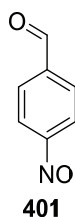
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  7.97 (d, 2H); 7.78 (d, 2H); 5.88 (s, 1H); 4.06 (m, 2H); 4.01 (m, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz, DMSO; [ppm]):  $\delta$  165.8; 145.9; 127.8; 120.8; 101.6; 65.0.

**GC-MS:**  $t_R = 9.70$  min (Methode: B)

berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3^{*+}$ : 179.06 u; ermittelt:  $m/z = 178.9$  [M] $^{*+}$

### 4-Nitrosobenzaldehyd (401)



2-(4-Nitrosophenyl)-1,3-dioxolan (**406**) (92.0 mg; 0.47 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Acetonitril (50 mL) und 2 M HCl (50 mL; 100 mmol; 213 Äquiv.) gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die gelbe Lösung wurde mit Ethylacetat (100 mL) überschichtet und extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 4-Nitrosobenzaldehyd (**401**) durch anschließende

Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 4:1) als farbloser Feststoff (50.0 mg; 0.37 mmol; 79%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.62$  (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

**Smp.:** 133.2 °C (Lit.<sup>[314]</sup>: 135-137 °C)

**$^1\text{H-NMR}^{[314]}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  10.20 (s, 1H); 8.17 (d, 2H); 8.04 (d, 2H).

**$^{13}\text{C-NMR}^{[314]}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  191.4; 163.8; 139.6; 131.2; 121.2.

**GC-MS:**  $t_R = 9.4$  min (Methode: B).

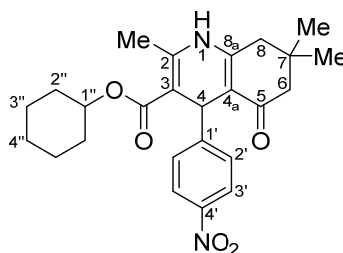
berechnet für  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2^{*+}$ : 135.0 u; ermittelt:  $m/z = 134.8$   $[\text{M}]^{*+}$

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  1685 (s); 1592 (w); 1255 (s).

### 5.3. Dihydropyridin-Synthesen

#### 5.3.1. Allgemeine Zuordnung chemischer Verschiebungen am Beispiel des Dihydropyridins **FLI-06**

Bei ähnlichen Grundstrukturen treten sich wiederholende chemische Verschiebungen im  $^1\text{H}$ -NMR sowie  $^{13}\text{C}$ -NMR auf, die in Analogie dem DHP **FLI-06** zugeordnet wurden.



**FLI-06**

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.07 (d, 2H; 3'-H); 7.49 (d, 2H; 2'-H); 6.27 (s, 1H; 1-H); 5.15 (s, 1H; 4-H); 4.67 (m, 1H; 1''-H); 2.52-2.15 (m, 4H; 6-H<sub>2</sub>; 8-H<sub>2</sub>); 2.40 (s, 3H; 2-Me); 1.57-1.19 (m, 10H; 2''-H<sub>2</sub>; 3''-H<sub>2</sub>; 4''-H<sub>2</sub>); 1.07 (s, 3H; 7-Me); 0.89 (s, 3H; 7-Me).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.5 (C-5); 166.4 (C-3-COO); 154.5 (C-1'); 148.8 (C-8<sub>a</sub>); 146.3 (C-2); 144.4 (C-4'); 129.2 (C-2'); 123.4 (C-3'); 111.2 (C-4<sub>a</sub>); 105.4 (C-3); 72.7 (C-1''); 50.7 (C-6); 41.2 (C-8); 37.4 (C-4); 32.8 (C-7); 32.0 (C-2''); 31.6 (C-3''); 29.5 (C-7-Me); 27.2 (C-7-Me); 23.9 (C-4''); 19.62 (C-2-Me).

### 5.3.2. Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung von Dihydropyridinen

#### Variante A:

In einem ausgeheizten Rundkolben mit Rührfisch wurden 1,3-Diketon (1.60 Äquiv.),  $\beta$ -Ketoester (1.00 Äquiv.) sowie  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (5 mol%) vorgelegt und in einem Lösungsmittelgemisch aus MeCN und MeOH (2:1) suspendiert.  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1.40 Äquiv.) wurde zugegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Aldehyd (1.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion 16 h unter *Ar*-Atmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und dreimal wässrig extrahiert sowie einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Restwasser in der organischen Lösung wurde durch Zugabe von  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  entfernt, das Trockenmittel abfiltriert und die organische Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Produkt wurde, sofern nicht anders beschrieben, durch Säulenchromatografie isoliert. In einigen Fällen konnte die Zielsubstanz durch Fällung aus Acetonitril erhalten werden.<sup>[126]</sup>

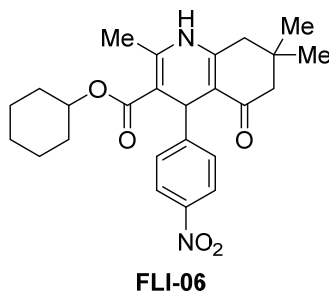
#### Variante B:

In einem Rundkolben mit Rührfisch wurden 1,3-Diketon (1.00 Äquiv.),  $\beta$ -Ketoester (1.00 Äquiv.) und Ammoniumacetat (1.00 Äquiv.) in wasserfreiem Methanol gelöst und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Aldehyds (1.00 Äquiv.) wurde die Reaktion unter *Ar*-Atmosphäre 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die anschließende Aufbereitung der Reaktionslösung und Isolation der Zielsubstanz erfolgte analog Variante A.

#### Variante C:

In einem mikrowelleneigneten Reaktionsgefäß wurden zunächst 1,3-Diketon (1.00 Äquiv.),  $\beta$ -Ketoester (1.00 Äquiv.) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (1.00 Äquiv.) in Methanol gelöst und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe des Aldehyds (1.00 Äquiv.) wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum verschlossen und bei 120 °C 15 min in der Mikrowelle erhitzt. Die Aufbereitung der Reaktionslösung und nachfolgende Isolierung der Zielsubstanz erfolgte analog Variante A.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (FLI-06)**



**Variante A:**

Dimedon (**61**) (989 mg; 7.06 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1297 mg; 7.04 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (348 mg; 0.56 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (706 mg; 9.16 mmol; 1.31 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (1057 mg; 6.99 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ethylacetat (50 mL) gelöst und dreimal mit Wasser extrahiert (je 50 mL). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Acetonitril (30 mL) gelöst und DHP **FLI-06** als gelber Feststoff aus der Lösung gefällt. Das Filtrat wurde weiter durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) fraktioniert und alle Reinfractionen des DHP **FLI-06** gesammelt (1.11 g; 2.53 mmol; 36%).

**Variante C:**

Dimedon (**61**) (42.2 mg; 0.30 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (58.1 mg; 0.32 mmol; 1.07 Äquiv.), Ammoniumacetat (31.3 mg; 0.41 mmol; 1.37 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (45.4 mg; 0.30 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (2 mL) gelöst und in einem verbördelten Reaktionsgefäß in der Mikrowelle bei 120 °C (5 bar) 10 min umgesetzt. Nach Lösen mit Ethylacetat wurde mit Wasser extrahiert (3 x 10 mL) und das organische Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. DHP **FLI-06** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (107 mg; 0.24 mmol; 80%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.43 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 196 °C



**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; MeOD; [ppm]): δ 8.10 (d, 2H); 7.51 (d, 2H); 5.10 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.49-2.05 (m, 7H); 1.77-1.41 (m, 10H); 1.07 (s, 3H); 0.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.5 MHz; MeOD; [ppm]): δ 198.0; 168.0; 155.8; 153.0; 147.4; 130.1; 123.9; 111.0; 105.4; 73.3; 51.2; 40.9; 38.3; 33.1; 32.6; 32.3; 29.4; 26.9; 26.3; 24.5; 24.4; 18.7.

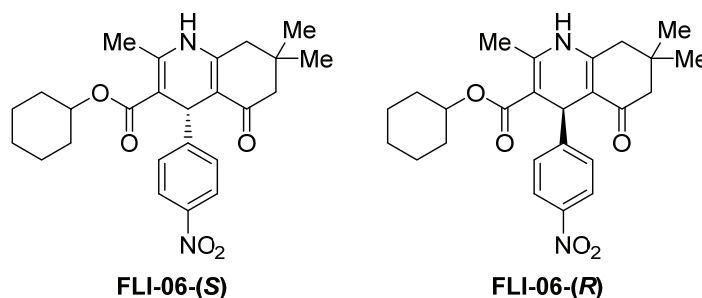
**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3200 (w); 3075(w); 2937 (m); 1672 (m); 1606 (m); 1487 (m); 1342 (s); 1126 (s); 1107 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 68.47; H 6.90; N 6.39; ermittelt: C 68.31; H 7.00; N 6.52.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 439.2227 u; ermittelt:  $m/z = 439.2238$  [M+H]<sup>+</sup>

**Abs.:**  $\lambda_{\max} = 239.5$  nm (EtOH);  $\varepsilon = 10940 \frac{l}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$

**(4S)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester [FLI-06-(S)] und (4R)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester [FLI-06-(R)]**



Die Trennung der Enantiomeren **FLI-06-(S)** und **FLI-06-(R)** erfolgte semipräparativ durch chirale HPLC [3.6 mg; 7.4 μmol; **FLI-06-(S)**; 2.1 mg; 4.9 μmol; **FLI-06-(R)**]

**Chirale HPLC:** (isokratisch Hexan/Ethanol 95:5)

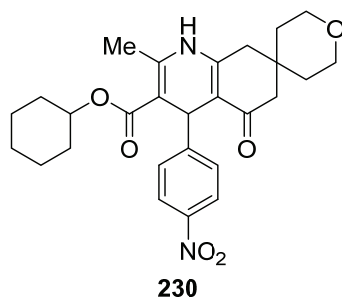
$t_R$  **FLI-06-(S)** = 22.8 min;  $t_R$  **FLI-06-(R)** = 26.4 min

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  **FLI-06-(S)** =  $+21.4 \pm 1.1$  (EtOH; 21.1 °C; 4.4 g/100 mL);

$[\alpha]_D$  **FLI-06-(R)** =  $-21.1 \pm 1.1$  (EtOH; 21.4 °C; 4.4 g/100 mL)

### 5.3.3. Synthese mit variierenden 1,3-Diketon-Komponenten

#### 2'-Methyl-4'-(4-nitrophenyl)-5'-oxo-4',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[oxan-4,7'-chinolin]-3'-carbonsäurecyclohexylester (**230**)



Spiro-1,3-Diketon **228** (20.0 mg; 0.11 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (32.0 mg; 0.17 mmol; 1.55 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (16.2 mg; 0.21 mmol; 1.91 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (29.4 mg; 0.19 mmol; 1.73 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **230** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff isoliert und in MeCN umkristallisiert (34 mg; 0.07 mmol; 64%).

**DC:**  $R_f = 0.34$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 238.7 °C (MeCN)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.08-8.06 (d, 2H); 7.48-7.58 (d, 2H); 5.81 (s, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 3.67-3.59 (m, 4H); 2.48-2.30 (m, 4H); 2.43 (s, 3H); 1.80 (m, 1H); 1.67 (m, 1H); 1.57-1.21 (m, 12H).

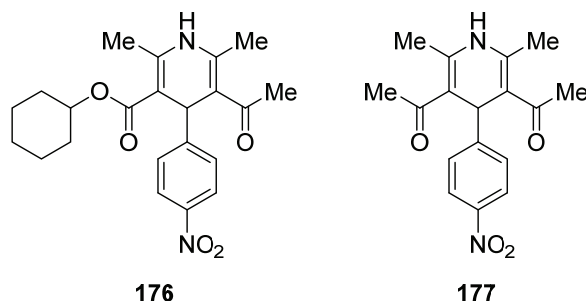
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  194.0; 166.2; 154.2; 147.1; 146.1; 144.0; 129.2; 123.5; 111.8; 105.7; 72.8; 63.6; 63.4; 46.9; 39.7; 37.5; 37.4; 35.2; 33.3; 32.0; 31.6; 25.4; 23.9; 23.8; 19.8.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3200 (w); 2940 (m); 1703 (m); 1600 (m); 1497 (m); 1298 (s); 1228 (s).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 481.2333 u; ermittelt: 481.2327  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**5-Acetyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (176) und**

**1-[5-Acetyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-yl]ethan-1-on (177)**



**Variante B:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (929 mg; 5.04 mmol; 1.01 Äquiv.), Pentan-2,4-dion (**98**) (509 mg; 5.08 mmol; 1.02 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (385 mg; 4.99 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (757 mg; 5.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (4 mL) gelöst und nach Synthesevariante B umgesetzt. DHP **176** (281 mg; 0.71 mmol; 14%) und **177** (40 mg; 0.13 mmol; 3%) wurden nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 3:2) als gelbe Feststoffe erhalten.

**Variante C:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (926 mg; 5.03 mmol; 1.01 Äquiv.), Pentan-2,4-dion (**98**) (507 mg; 5.06 mmol; 1.01 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (385 mg; 4.99 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (757 mg; 5.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in MeOH (4 mL) gelöst und nach Synthesevariante C umgesetzt. Die Isolierung der Reaktionsprodukte **176** (473 mg; 1.19 mmol; 24%) und **177** (168 mg; 0.53 mmol; 11%) erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 3:2). Zusätzlich konnte DHP **151** (347 g; 0.72 mmol; 14%) als weiteres Produkt isoliert werden.

Alternativ konnte DHP **176** durch mikrowellengestützte Synthese aus 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (94.0 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.), Enamin **178** (50.9 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (77.1 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) in Methanol (2 mL) synthetisiert werden (20 mg; 0.05 mmol; 10%).

**DC:**  $R_f$  **176** = 0.58 (Petrolether/Ethylacetat 3:2);  $R_f$  **177** = 0.18 (Petrolether/Ethylacetat 3:2)

**Smp.:** **176**: 141.2 °C; **177**: 190.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]; **176**): δ 9.00 (s, 1H); 8.11 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 5.08 (s, 1H); 4.67 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 1.80-0.83 (m, 10H).

(300 MHz; MeOD; [ppm]; **177**): δ 8.10 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 5.31 (s, 1H); 2.36 (s, 6H); 2.28 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]; **176**): δ 195.6; 165.9; 155.0; 145.9; 128.5; 123.4; 111.1; 101.9; 94.1; 71.1; 31.2; 31.0; 30.5; 24.9; 23.1; 23.0; 21.2; 19.3; 18.3.

(75.5 MHz; MeOD; [ppm]; **177**): δ 198.1; 146.6; 128.2; 123.0; 112.4; 29.2; 29.1; 18.3.

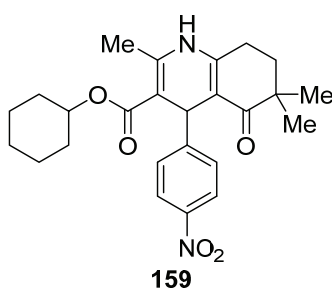
**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]; **176**):  $\tilde{\nu}$  3310 (w); 2932 (m); 1666 (m); 1597 (m); 1474 (m); 1342 (s); 1211 (s); 1111 (m); 1018 (m). (ATR, [cm<sup>-1</sup>]; **177**):  $\tilde{\nu}$  3325 (w); 2160 (w); 1975 (m); 1597 (m); 1512 (m); 1466 (m); 1342 (s); 1219 (s); 957 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 399.1914 u; ermittelt **176**: 399.1918 [M+H]<sup>+</sup>

berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 315.1339 u; ermittelt **177**: 315.1343 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 66.32; **H** 6.58; **N** 7.03; ermittelt **176**: **C** 66.27; **H** 6.94; **N** 7.21; berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: **C** 64.96; **H** 5.77; **N** 8.91; ermittelt **177**: **C** 64.56; **H** 5.82; **N** 8.96.

### 2,6,6-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-exahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (**159**)



#### Variante B:

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (93.5 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.), 4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**158**) (72.4 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (47.0 mg; 0.61 mmol; 1.20 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (77.4 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante B umgesetzt. DHP **159** wurde als gelber Feststoff (91 mg; 0.21 mmol; 41%) durch Säulenchromatografie (Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 6:3:1) erhalten.

### Variante C:

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (97.5 mg; 0.54 mmol; 1.06 Äquiv.), 4,4-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (**158**) (71.3 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.), Ammoniumacetat (40.2 mg; 0.52 mmol; 1.02 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (77.5 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. Die Isolierung des DHP **159** erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 6:3:1) als gelber Feststoff (145 mg; 0.33 mmol; 65%).

**DC:**  $R_f$  = 0.43 (Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 6:3:1)

**Smp.:** 195.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.07 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.68 (s, 1H); 2.44 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 1.80-1.22 (m, 12H); 1.10 (s, 3H); 0.97 (s, 3H).

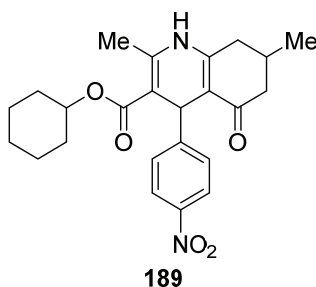
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 200.8; 166.4; 154.9; 148.7; 146.0; 144.3; 128.9; 123.2; 110.4; 104.7; 72.4; 40.0; 37.6; 31.7; 31.4; 25.3; 24.9; 24.2; 24.0; 23.7; 23.6; 19.4.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3410 (w), 2932 (m), 1690 (m), 1605 (m), 1466 (m), 1335 (s), 1188 (s), 1103 (m), 1065 (m), 826 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 439.2227 u; ermittelt:  $m/z$  = 439.2227 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 68.47; H 6.90; N 6.39; ermittelt: C 68.44; H 6.82; N 6.42.

### 2,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (**189**)



### Synthesevariante A:

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 5-Methylcyclohexan-1,3-dion (**152**) (252 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.12 mmol; 1.06 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (99 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd

(**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in MeCN (8 mL) und MeOH (4 mL) gelöst und nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **189** wurde als Diastereomerenmischung durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) als gelber Feststoff (288 mg; 0.68 mmol; 34%) isoliert.

#### Synthesevariante C:

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (103 mg; 0.56 mmol; 1.16 Äquiv.), 5-Methylcyclohexan-1,3-dion (**152**) (64.4 mg; 0.51 mmol; 1.02 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (45.0 mg; 0.58 mmol; 1.16 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (75.6 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (2 mL) gelöst und nach Synthesevariante C umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) wurde DHP **189** als gelber Feststoff (184 mg; 0.43 mmol; 83%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.51$  (Petrolether/Aceton 3:2)

**Smp.:** 104.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 6.10-6.06 (ss, 1H); 5.18-5.14 (ss, 1H); 4.67 (m, 1H); 2.41-2.02 (m, 8H); 1.79-1.20 (m, 10H); 1.06-0.99 (m, 3H).

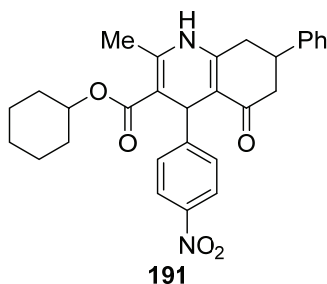
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.8; 166.4; 154.7; 149.9; 146.3; 144.3; 129.3; 123.4; 112.2; 105.4; 72.7; 45.4; 37.5; 35.7; 32.0; 31.9; 29.2; 28.5; 25.4; 23.9; 21.0.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2932 (m), 1975 (m), 1481 (m), 1342 (s), 1211 (s), 1011 (m), 826 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 425.2071 u; ermittelt:  $m/z = 425.2070$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 67.91; **H** 6.65; **N** 6.60; ermittelt: **C** 68.05; **H** 6.67; **N** 6.60.

**2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-7-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (191)**



**Synthesevariante A:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 5-Phenylcyclohexan-1,3-dion (**190**) (376 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 10 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **191** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (280 mg; 0.57 mmol; 29%) isoliert.

**Synthesevariante C:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (92 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.), 5-Phenylcyclohexan-1,3-dion (**190**) (94 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (45 mg; 0.58 mmol; 1.16 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (76 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **191** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (189 mg; 0.39 mmol; 78%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.18 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 174.8 °C

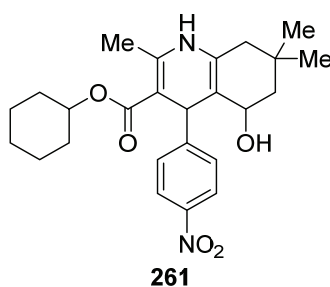
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.28 (s, 1H); 8.07 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.19 (m, 5H); 5.02 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 3.43 (m, 1H); 2.81-2.75 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 1.72-1.38 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 193.6; 165.7; 154.5; 150.8; 146.0; 145.6; 143.3; 128.9; 128.3; 126.9; 126.5; 123.0; 110.1; 102.6; 71.0; 43.2; 36.7; 33.1; 33.0; 31.2; 30.8; 27.7; 24.9; 23.0; 22.9; 22.3; 18.4.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2924 (m), 2322 (m), 1597 (m), 1342 (s), 1211 (s), 1111 (m), 995 (m), 694 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 487.2227 u; ermittelt: 487.2231 [M+H]<sup>+</sup>

**5-Hydroxy-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (261)**



DHP **FLI-06** (438.5 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (10 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Unter *Ar*-Atmosphäre wurde Boran-Dimethylsulfid (233 µL; 187 mmol 1.87 Äquiv.) zugegeben und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (50 mL) verdünnt, mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 mL) extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Diastereomerenmisch von DHP **261** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (343 mg; 0.78 mmol; 78%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.67 (Petrolether/Aceton 1:1);  $R_f$  = 0.54 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**Smp.:** 64.4 °C (CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.31/8.14 (s, 1H); 8.31-8.28/8.14-8.11 (d, 2H); 7.54-7.51/7.42-7.39 (d, 2H); 4.59/4.48 (m, 1H); 4.30/2.66 (s, 1H); 2.44/2.24 (s, 3H); 1.86-1.04 (m, 14H); 0.97-0.68 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  166.6; 156.0; 148.1; 145.7; 128.5; 127.3; 123.4; 123.1; 107.0; 95.1; 70.0; 45.5; 35.0; 31.4; 31.0; 30.5; 29.3; 29.1; 27.7; 26.0; 24.4; 23.2; 23.0; 22.9; 19.2.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3329 (w); 2935 (m); 2858 (m); 2360 (m); 2337 (m); 1660 (w); 1599 (w); 1512 (s); 1342 (s); 1057 (s).

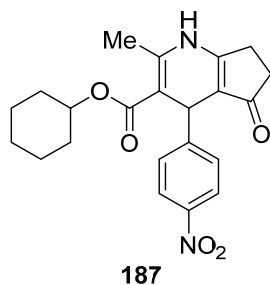
**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 441.2384 u; ermittelt: 441.2383 [M+H]<sup>+</sup>



**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 68.16; **H** 7.32; **N** 6.36; ermittelt: **C** 68.41; **H** 7.28; **N** 6.30.

**Diastereomerenverhältnis:** *dr* = 3:1 (NMR)

**2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-cyclopenta[*b*]pyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (187)**<sup>[224]</sup>



Cyclopentan-1,3-dion (**179**) (696 mg; 7.09 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.30 g; 7.07 mmol; 1.01 Äquiv.) sowie Yb(OTf)<sub>3</sub> (349 mg; 0.56 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (714 mg; 9.26 mmol; 1.32 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (1.06 g; 7.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in MeCN (10 mL) und MeOH (2 mL) gelöst und 16 h bei 100 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **187** nach Säulenchromatografie (1. Petrolether/Ethylacetat 7:3; 2. Petrolether/Aceton 1:1) als farbloser Feststoff (868 mg; 2.19 mmol; 31%) isoliert.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.10 (Petrolether/Ethylacetat 7:3); *R*<sub>f</sub> = 0.50 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 209.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.10 (d, 2H); 7.68 (s, 1H); 7.49 (d, 2H); 5.04 (s, 1H); 4.65 (m, 1H); 2.54-2.37 (m, 4H); 2.45 (s, 3H); 1.74-1.05 (m, 10H).

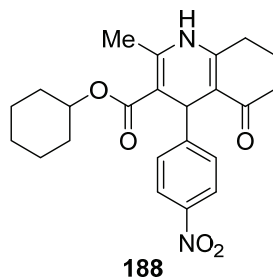
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 202.1; 166.1; 164.2; 153.1; 146.2; 145.5; 128.7; 123.3; 116.7; 105.0; 72.4; 38.2; 33.7; 31.6; 31.2; 25.2; 24.2; 23.5; 23.4; 19.6.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2935 (m); 1631 (m); 1485 (s); 1342 (s); 1203 (s).

**EA:** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 66.65; **H** 6.10; **N** 7.07; ermittelt: **C** 66.30; **H** 6.10; **N** 7.00.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 397.1758 u; ermittelt: *m/z* = 397.1762 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (188)**



**Variante A:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (672.4 mg; 3.65 mmol; 1.10 Äquiv.), Cyclohexan-1,3-dion (**180**) (373.8 mg; 3.33 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (104.8 mg; 0.17 mmol; 5 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (266.8 mg; 3.46 mmol; 1.04 Äquiv.) sowie 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (513.5 mg; 3.40 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevorschrift A zu DHP **188** umgesetzt. Die Isolierung von DHP **188**, als gelber Feststoff (312 mg; 0.76 mmol; 38%), erfolgte durch Fällung aus Acetonitril im Ultraschallbad.

**Variante C:**

Die Umsetzung von 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (99.9 mg; 0.54 mmol; 1.08 Äquiv.), Cyclohexan-1,3-dion (**180**) (56.6 mg; 0.51 mmol; 1.02 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (38.1 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (78.2 mg; 0.52 mmol; 1.04 Äquiv.) wurde gemäß Synthesevorschrift C durchgeführt. DHP **188** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 6:4) als gelber Feststoff (178 mg; 0.43 mmol; 86%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.40 (Petrolether/Acton 6:4)

**Smp.:** 222.7 °C (Acetonitril)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.30 (s, 1H); 8.09 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 5.00 (s, 1H); 4.58 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 2.31 (s, 3H); 2.22-1.20 (m, 14H).

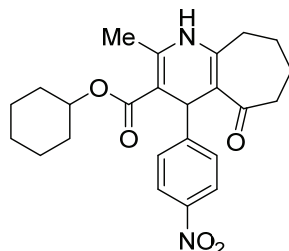
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 195.8; 166.0; 155.3; 152.3; 146.2; 145.8; 128.9; 123.4; 110.3; 102.7; 71.2; 36.7; 36.6; 31.3; 31.0; 26.3; 25.0; 23.2; 23.0; 20.8; 18.5.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2940 (m); 1697 (m); 1605 (m); 1474 (m); 1219 (s); 1180 (m); 1111 (m); 1057(m); 826 (w); 694 (w).

**HR-MS:** berechnet für  $C_{23}H_{27}N_2O_5^+$ : 411.1914 u; ermittelt:  $m/z = 411.1918 [M+H]^+$

**EA:** berechnet für  $C_{23}H_{26}N_2O_5$ : C 67.30; H 6.38; N 6.82; ermittelt: C 66.98; H 6.38; N 7.03.

**2-Methyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-cyclohepta[b]pyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (194)**



**194**

Die Umsetzung von Cycloheptan-1,3-dion (**185**) (891 mg; 7.06 mmol; 1.07 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.21 g; 6.57 mmol; 1.00 Äquiv.),  $Yb(OTf)_3$  (359 mg; 0.58 mmol; 9 mol%),  $NH_4OAc$  (740 mg; 9.60 mmol; 1.46 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (1.08 g; 7.15 mmol; 1.09 Äquiv.) erfolgte analog Synthesevorschrift A. DHP **194** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 8:2) als gelber Feststoff isoliert (45.7 mg; 0.11 mmol; 1%).

**DC:**  $R_f = 0.18$  (Petrolether/Aceton 8:2)

**Smp.:** 216.1 °C

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.96 (d, 1H); 8.20 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 5.63 (d, 1H); 4.77 (m, 1H); 2.63 (m, 2H); 2.41 (s, 4H); 2.28 (m, 1H); 1.69-1.28 (m, 14H).

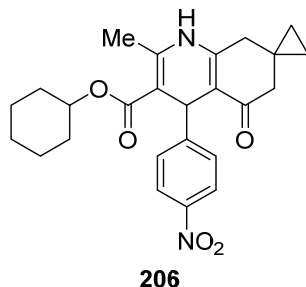
**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  197.7; 165.6; 162.8; 150.5; 148.5; 147.2; 127.4; 123.8; 112.3; 108.7; 79.3; 71.4; 53.0; 31.2; 30.7; 24.9; 23.5; 23.0; 22.2; 20.8; 18.7.

**IR:** (ATR,  $[cm^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu} = 3302$  (w); 2940 (m); 1666 (m); 1597 (m); 1504 (m); 1342 (s); 1204 (m); 1011 (m).

**EA:** berechnet für  $C_{24}H_{28}N_2O_5$ : C 67.91; H 6.65; N 6.60; ermittelt: C 67.87; H 6.69; N 6.72.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{24}H_{29}N_2O_5^+$ : 425.2071 u; ermittelt: 425.2079  $[M+H]^+$

**2'-Methyl-4'-(4-nitrophenyl)-5'-oxo-4',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclopropan-1,7'-chinolin]-3'-carbonsäurecyclohexylester (206)**



Spiro-1,3-Diketon **202** (5 mg; 0.04 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (16.0 mg; 0.09 mmol; 2.25 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (5.9 mg; 0.08 mmol; 2.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (13.7 mg; 0.09 mmol; 2.25 Äquiv.) wurden in Methanol (2 mL) gelöst und Synthesevorschrift C folgend umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Ethylacetat (50 mL) gelöst und mit Wasser (3 x 20 mL) extrahiert. Das organische Extrakt wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **206** (13 mg; 0.03 mmol; 75%) durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.48 (Petrolether / Aceton 7:3)

**Smp.:** 127.9 °C

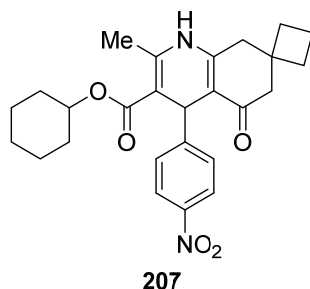
**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.07 (d, 2H); 7.51-7.49 (d, 2H); 5.80 (s, 1H); 5.20 (s, 1H); 4.69-4.67 (m, 1H); 2.54-2.51 (d, 1H); 2.42-2.39 (d, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.13-2.10 (d, 1H); 2.01-1.99 (d, 1H); 1.83-1.81 (m, 1H); 1.71-1.68 (m, 1H); 1.58-1.55 (m, 3H); 1.51-1.48 (m, 1H); 1.41-1.29 (m, 4H); 0.48-0.45 (m, 2H); 0.38-0.36 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.3; 166.3; 154.6; 149.6; 146.4; 143.9; 129.2; 123.4; 112.9; 105.5; 72.7; 46.1; 37.5; 37.1; 32.0; 31.6; 29.8; 25.5; 23.9; 23.8; 19.8; 15.1; 11.9; 10.9.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2925 (m); 2850 (m); 1597 (m); 1479 (m); 1342 (s); 1213 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 437.2071 u; ermittelt:  $m/z$  = 437.2071 [M+H]<sup>+</sup>

**2'-Methyl-4'-(4-nitrophenyl)-5'-oxo-4',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclobutan-1,7'-chinolin]-3'-carbonsäurecyclohexylester (207)**



Nach Synthesevariante C wurden Diketon **203** (88 mg; 0.58 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (132 mg; 0.72 mmol; 1.24 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (79.8 mg; 1.04 mmol; 1.79 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (99.5 mg; 0.66 mmol; 1.14 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **207** als gelber Feststoff (151 mg; 0.34 mmol; 58%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.47$  (Petrolether/Aceton 7:3)

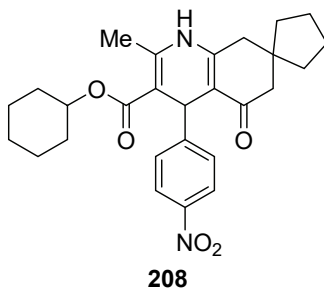
**Smp.:** 216.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.28 (s, 1H); 8.09-8.06 (d, 2H); 7.40-7.37 (d, 2H); 4.96 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 3.32 (s, 3H); 2.60 (s, 1H); 2.32-2.31 (m, 3H); 1.83-1.21 (m, 16H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.0; 165.8; 155.1; 150.1; 146.0; 145.6; 128.7; 123.1; 110.2; 102.6; 71.1; 48.8; 38.4; 36.6; 31.4; 31.2; 30.9; 24.9; 23.1; 18.4; 14.8.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 451.2227 u; ermittelt:  $m/z = 451.2233$  [M+H]<sup>+</sup>

**2'-Methyl-4'-(4-nitrophenyl)-5'-oxo-4',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclopentan-1,7'-chinolin]-3'-carbonsäurecyclohexylester (208)**



Spiro[4.5]decan-7.9-dion (**204**) (36 mg; 0.22 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (50.4 mg; 0.27 mmol; 1.23 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc

(24.0 mg; 0.31 mmol; 1.41 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (44 mg; 0.29 mmol; 1.32 Äquiv.) wurden in Methanol (2 mL) gemäß Synthesevariante C umgesetzt. DHP **208** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (31 mg; 0.07 mmol; 30%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.41$  (Petrolether/Aceton 7:3)

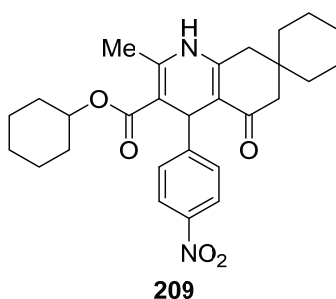
**Smp.:** 176.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.06 (d, 2H); 7.49-7.46 (d, 2H); 5.96 (s, 1H); 5.14 (s, 1H); 4.70-4.64 (m, 1H); 2.51-2.22 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 1.84-1.16 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 166.4; 154.5; 149.2; 146.3; 144.1; 129.1; 123.4; 112.0; 105.5; 72.7; 49.3; 43.5; 40.2; 39.2; 37.4; 37.3; 32.0; 31.6; 25.5; 24.5; 24.1; 23.9; 23.8; 19.7.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 465.2 u; ermittelt:  $m/z = 465.9$  [M+H]<sup>+</sup>

**2'-Methyl-4'-(4-nitrophenyl)-5'-oxo-4',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclohexan-1,7'-chinolin]-3'-carbonsäurecyclohexylester (**209**)**



Spiro[5.5]undecan-2,4-dion (**205**) (20.9 mg; 0.12 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (33.4 mg; 0.18 mmol; 1.50 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (13.4 mg; 0.17 mmol; 1.42 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (28.5 mg; 0.19 mmol; 1.58 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante C umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/Aceton 5:5:1) und anschließender präparativer Dünnschichtchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **209** als gelber Feststoff (50.0 mg; 0.10 mmol 87%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/Aceton 5:5:1);  $R_f = 0.36$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 103.0 °C

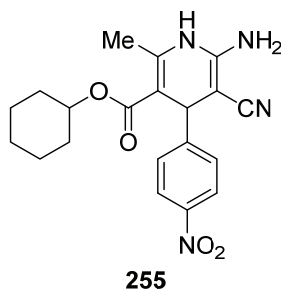
**<sup>1</sup>H NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08-9.04 (m, 2H); 7.49-7.45 (m, 2H); 6.57-6.43 (m, 1H); 5.14-5.08 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.39-2.24 (m, 5H); 1.82-1.15 (m, 22H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 190.6; 190.1; 169.8; 169.1; 166.4; 154.6; 154.2; 153.8; 150.1; 149.5; 148.7; 146.3; 144.5; 144.1; 143.8; 129.3; 111.1; 109.9; 106.0; 105.4; 72.7; 52.2; 51.9; 48.4; 39.0; 37.9; 37.8; 37.7; 37.6; 37.4; 35.0; 31.9; 31.7; 31.6; 26.1; 25.8; 25.4; 23.9; 21.7; 21.6; 21.5; 21.2; 19.6.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3298 (w); 2931 (m); 2856 (w); 1602 (m); 1481 (m); 1342 (s); 1207 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 479.2540 u; ermittelt:  $m/z$  = 479.2549 [M+H]<sup>+</sup>

**6-Amino-5-cyano-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (255)**



NH<sub>4</sub>OAc (80 mg; 1.03 mmol; 1.01 Äquiv.), Malononitril (**254**) (70 mg; 1.06 mmol; 1.04 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (187 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (154 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (20 mL) gelöst und nach Synthesevariante A umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) wurde DHP **255** als gelber Feststoff (364 mg; 0.95 mmol; 93%) erhalten.

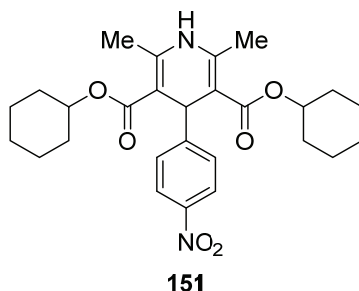
**DC:**  $R_f$  = 0.21 (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 224.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.22-8.19 (d, 2H); 7.5-7.42 (d, 2H); 7.07 (s, 1H); 4.61-4.55 (m, 1H); 4.47 (s, 1H); 2.37 (s, 3H); 1.67-1.03 (m, 10H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 163.8; 148.9; 145.2; 143.0; 139.1; 130.3; 124.5; 115.0; 114.9; 111.2; 110.3; 85.3; 74.3; 47.8; 41.7; 31.7; 31.4; 25.3; 31.4; 25.3; 23.7; 23.5; 19.5.

**2,6-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurecyclohexylester  
(151)**



**Synthesevariante A:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.05 g; 5.70 mmol; 1.02 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (430 mg; 5.58 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (175 mg; 0.28 mmol; 5 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (867 mg; 5.74 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante A umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) wurde DHP **151** als gelber Feststoff (510 mg; 1.06 mmol; 19%) erhalten.

**Synthesevariante C:**

3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.03 g; 5.60 mmol; 1.09 Äquiv.) NH<sub>4</sub>OAc (435 mg; 5.64 mmol; 1.10 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (777 mg; 5.14 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) wurde DHP **151** als gelber Feststoff (347 mg; 0.72 mmol; 14%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.64$  (Petrolether/Aceton 3:2)

**Smp.:** 227.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; MeOH; [ppm]):  $\delta$  8.11 (d, 2H); 7.51 (d, 2H); 5.13 (s, 1H); 4.72 (m, 2H); 2.34 (s, 6H); 1.82-1.30 (m, 20H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; MeOH; [ppm]):  $\delta$  168.6; 157.0; 148.1; 130.4; 73.4; 41.3; 32.9; 32.8; 26.7; 24.7; 18.9.

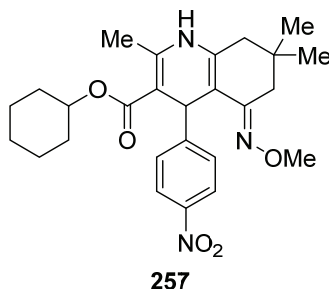
**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]): 3325 (w); 2932 (m); 2855 (m); 2160 (m); 2021 (m); 1674 (m); 1481 (m); 1342 (m); 1211 (s); 1096 (s); 1011 (m); 826 (m).

**HR-MS:** berechnet C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 483.2490 u; ermittelt:  $m/z = 483.2496$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 67.20; H 7.10, N 5.81; ermittelt: C 66.81; H 7.18; N 5.73



**(5*E*)-5-(methoxyimino)-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (257)**



DHP **FLI-06** (1.10 g; 2.51 mmol; 1.00 Äquiv.) und Phosphorylchlorid (2.3 mL; 25.2 mmol; 10.0 Äquiv.) wurden in Acetonitril (100 mL) gelöst und unter  $N_2$ -Atmosphäre 16 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der violette Rückstand in MeOH (10 mL) gelöst, *O*-Methylhydroxylammoniumchlorid (208 mg; 2.49 mmol; 1.00 Äquiv.) zugegeben und die Lösung 16 h zum Rückfluss erhitzt. MeOH wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Die Isolierung von **257** erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) als gelber Feststoff (102 mg; 0.22 mmol; 35%).

**DC:**  $R_f$  = 0.36 (Petrolether/Ethylacetat 7:3)

**Smp.:** 104.6 °C

**$^1H$ -NMR:** (250 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.06-8.03 (d, 2H); 7.51-7.47 (d, 2H); 5.45 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 2.50-2.44 (d, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.21-1.94 (m, 3H); 1.88-1.61 (m, 4H); 1.26 (m, 6H); 1.04 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

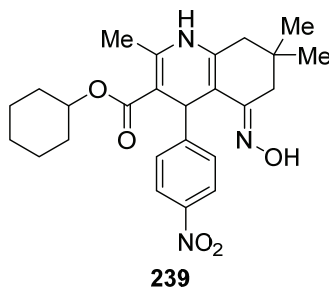
**$^{13}C$ -NMR:** (62.9 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  167.1; 155.6; 152.5; 145.1; 135.1; 129.7; 122.9; 106.9; 72.3; 61.8; 40.9; 38.5; 36.0; 32.1; 31.8; 30.5; 29.7; 27.4; 25.6; 24.1; 24.0; 20.4.

**IR:** (ATR,  $[cm^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3390 (w); 2935 (w); 1695 (w); 1514 (m); 1338 (s); 1043 (s).

**HR-MS:** berechnet für  $C_{26}H_{34}N_3O_6^+$ : 468.2493 u; ermittelt: 468.2494  $[M+H]^+$

**EA:** berechnet für  $C_{26}H_{33}N_3O_6$ : C 66.79; H 7.11; N 8.99; ermittelt: C 67.03; H 7.14; N 8.63.

**(5E)-5-(Hydroxyimino)-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (239)**



**Variante 1:**

DHP **FLI-06** (227 mg; 0.52 mmol; 1.00 Äquiv.), Hydroxylammoniumchlorid (144 mg; 2.08 mmol; 4.00 Äquiv.) sowie KOAc (236 mg; 2.41 mmol; 4.63 Äquiv.) wurden in *iso*-Propanol (7 mL) gelöst und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatografie fraktioniert. DHP **239** wurde als gelber Feststoff (24 mg; 0.05 mmol; 10%) erhalten.

**Variante 2:**

DHP **FLI-06** (1.11 g; 2.53 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in MeCN (50 mL) suspendiert und POCl<sub>3</sub> (2.30 mL; 25.2 mmol; 10.0 Äquiv.) bei Raumtemperatur zugetropft. Die gelbe Lösung wurde 3 h zum Rückfluss erhitzt, und anschließend bis zur Trocknen eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde in MeOH (20 mL) gelöst, mit NH<sub>4</sub>OCl (702 mg; 10.1 mmol; 3.99 Äquiv.) versetzt und unter *Ar*-Atmosphäre 12 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/EtOAc 7:3) wurde **239** als gelber Feststoff (483 mg; 1.06 mmol; 43%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (Petrolether/EtOAc 7:3)

**Smp.:** 120.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.04-8.01 (d, 2H); 7.48-7.45 (d, 2H); 5.60 (s, 1H); 5.10 (s, 1H); 4.69 (m, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 2.20-2.04 (m, 3H); 1.87-1.82 (m, 1H); 1.68-1.27 (m, 9H); 1.09 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

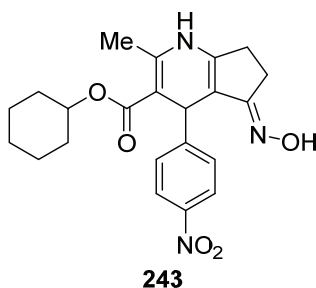
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 166.9; 155.2; 154.3; 146.2; 145.2; 136.1; 129.2; 123.2; 106.6; 102.4; 72.3; 40.9; 38.2; 35.6; 32.1; 31.8; 30.5; 29.9; 27.3; 25.6; 24.0; 23.9; 20.4; 14.3.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3415 (w); 2939 (m); 2860 (w); 1671 (m); 1485 (m); 1338 (s); 1217 (s); 1070 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 454.2336 u; ermittelt:  $m/z$  = 454.2336 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C 66.21; H 6.89; N 9.27; ermittelt: C 66.11; H 6.92; N 9.20.

**(5E)-5-(Hydroxyimino)-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1H,4H,5H,6H,7H-cyclopenta[b]pyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (243)**



DHP **187** (343.6 mg; 0.87 mmol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) und Methanol (5 mL) gelöst und Hydroxylammoniumchlorid (145.6 mg; 2.10 mmol; 2.4 Äquiv.) sowie Kaliumacetat (209 mg; 2.13 mmol; 2.5 Äquiv.) zugegeben. Unter Ar-Atmosphäre wurde 16 h bei 65°C gerührt und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **243** als gelber Feststoff (32 mg; 0.08 mmol; 9%; 10% Umsatz) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.24 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 219.3 °C

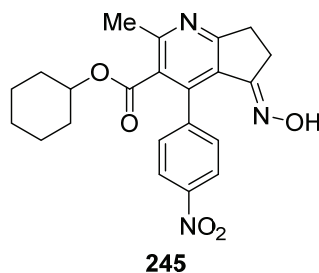
**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.92 (s, 1H); 9.33 (s, 1H); 8.11-8.09 (d, 2H); 7.44-7.41 (d, 2H); 4.84 (s, 1H); 4.53 (m, 1H); 2.59-2.42 (m, 4H); 2.31 (s, 1H); 1.68-1.09 (m, 10H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; DMSO; [ppm]): δ 166.2; 161.4; 154.6; 147.9; 147.1; 145.6; 129.0; 123.0; 111.5; 99.0; 70.5; 31.2; 30.8; 26.2; 24.9; 24.2; 23.0; 22.8; 19.3.

**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3298 (w); 2935 (w); 2860 (w); 1680 (m); 1491 (s); 1344 (s); 1232 (s); 1065 (s); 897 (s).

**HR-MS:** berechnet für  $C_{22}H_{26}N_3O_5^+$ : 412.1867 u; ermittelt:  $m/z = 412.1870 [M+H]^+$

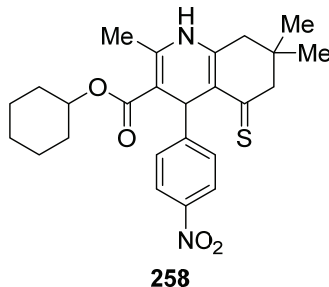
**(5E)-5-(Hydroxyimino)-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-5H,6H,7H-cyclopenta[b]pyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (245)**



DHP **243** (10 mg; 0.02 mmol) wurde in Aceton (**253**) (5 mL) gelöst und 2 Wochen an Luftsauerstoff oxidiert. Das kristallisierte Pyridin **245** wurde als gelber Feststoff erhalten (2 mg; 4.88  $\mu$ mol; 24%).

**Kristallstruktur:** siehe Anhang

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-sulfanylidene-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (258)**



DHP **FLI-06** (243 mg; 0.55 mmol; 1.90 Äquiv.) und Lawesson's Reagenz (**259**) (116 mg; 0.29 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Toluol (15 mL) gelöst und unter *Ar*-Atmosphäre 12 h gerührt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/ $CH_2Cl_2$ /Aceton 6:3:1) wurde DHP **258** als roter Feststoff (212 mg; 0.47 mmol; 85%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.52$  (Petrolether/ $CH_2Cl_2$ /Aceton 6:3:1)

**Smp.:** 123.3 °C

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.05-8.02 (d, 2H); 7.52-7.49 (d, 2H); 6.32 (s, 1H); 5.73 (s, 1H); 4.72 (m, 1H); 2.89-2.71 (m, 2H); 2.47-3.00 (m, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.88-1.83 (1.14; 1H); 1.69 (m, 3H); 1.51-1.25 (m, 6H); 1.08 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 225.6; 166.1; 153.5; 146.2; 145.3; 142.3; 130.1; 123.1; 121.8; 107.1; 73.1; 60.4; 33.1; 32.0; 21.8; 29.0; 26.4; 25.4; 24.0; 19.5.

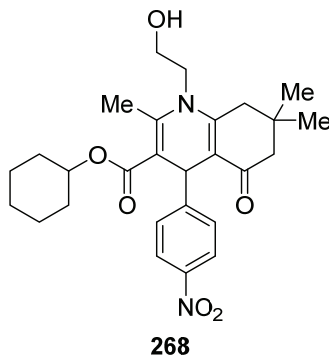
**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3298 (w); 2935 (m); 1687 (m); 1469 (s); 1340 (s); 1215 (s).

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: **C** 66.05; **H** 6.65; **N** 6.16; **S** 7.05; ermittelt: **C** 66.17; **H** 6.64; **N** 5.98; **S** 6.73.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sup>+</sup>: 455.1999 u; ermittelt: 455.2004 [M+H]<sup>+</sup>

#### 5.3.4. Synthesen mit Variationen am N-Atom

##### 1-(2-Hydroxyethyl)-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (**268**)



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (377 mg; 2.05 mmol; 1.04 Äquiv.), Ethanolamin (127 mg; 2.08 mmol; 1.06 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (65,0 mg; 0,10 mmol; 5 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (298 mg; 1.97 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden bei Siedetemperatur für 3 h umgesetzt. DHP **268** wurde als gelber Feststoff (370 mg; 0.77 mmol; 39%) durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.26$  (Petrolether/Aceton 4:1)

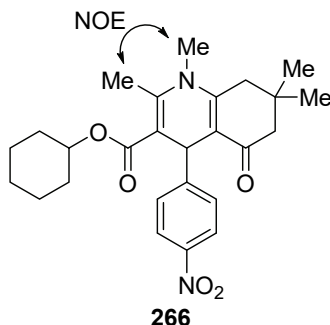
**Smp.:** 145.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.07-8.04 (d, 2H); 7.37-7.35 (d, 2H); 4.53 (m, 1H); 4.20-4.11 (m, 2H); 3.87-3.83 (d, 1H); 3.73 (m, 2H); 2.63-2.35 (m, 3H); 2.06-1.80 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.30-0.83 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  190.5; 169.8; 155.0; 153.3; 145.6; 128.6; 122.9; 128.6; 122.9; 105.5; 91.3; 72.1; 64.2; 57.0; 49.6; 44.7; 21.1; 40.7; 31.3; 30.7; 29.1; 27.3; 24.6; 22.7; 22.5; 17.8.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 483.2490 u; ermittelt:  $m/z = 483.2502$  [M+H]<sup>+</sup>

**1,2,7,7-Tetramethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (266)**



DHP **FLI-06** (526 mg; 1.20 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (20 mL) gelöst, NaH (95%; 40.4 mg; 1.60 mmol; 1.33 Äquiv.) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührt. Zur braunen Suspension wurde MeI (540 mg; 3.80 mmol; 2.38 Äquiv.) zugetropft und nach 2 h das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. DHP **266** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (540 mg; 1.19 mmol; quantitativ) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.55 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 206.8 °C

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.08 (d, 2H); 7.52 (d, 2H); 5.34 (s, 1H); 4.75 (m, 1H); 3.41 (s, 1H); 2.79 (d, 1 H); 2.62 (s, 3H); 2.51 (d, 1H); 1.81-1.29 (m, 10H); 1.08 (s, 3H); 0.99 (s, 3H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): 194.6; 166.1; 153.7; 150.0; 145.7; 128.2; 123.3; 110.8; 104.8; 71.3; 49.4; 35.2; 33.6; 32.2; 31.1; 30.9; 28.1; 27.9; 24.9; 23.0; 22.9; 16.2.

**NOE:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  3.41 (N-Me)  $\leftrightarrow$  2.62 (C2-Me)

**EA:** berechnet für  $C_{26}H_{32}N_2O_5$ : C 69.01; H 7.13; N 6.19; ermittelt: C 68.85; H 7.28; N 6.16.

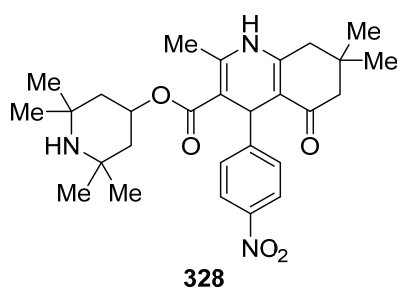
**Röntgenkristallstrukturanalyse:** siehe Anhang

### 5.3.5. Synthesen der Derivate mit variierenden $\beta$ -Ketoestern und $\beta$ -Ketoamiden

#### 5.3.5.1. Synthese der Variationen des Carboxylsubstituenten

##### 2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-

##### hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl-ester (**328**)



$\beta$ -Ketoester **325** (497 mg; 2.06 mmol; 1.05 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.03 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (151 mg; 1.96 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (99 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (305 mg; 2.02 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Die Isolierung des resultierenden DHP **328** erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (418 mg; 1.01 mmol; 43%).

**DC:**  $R_f = 0.03$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

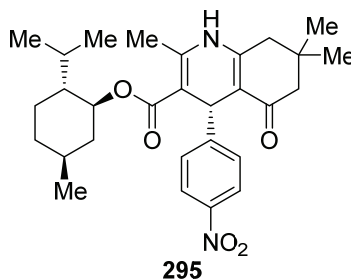
**Smp.:** 242.1 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.40 (s, 1H); 8.12-8.09 (d, 2H); 7.42-7.40 (d, 2H); 4.93 (m, 1H); 2.41-1.68 (m, 11H); 1.31-1.28 (m, 12H); 1.00 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.3; 165.6; 154.9; 150.0; 145.6; 128.8; 123.2; 109.2; 102.2; 92.3; 32.1; 18.5.



**(1'S,2'R,5'S,4S)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexylester (295)**



Dimedon (**61**) (141 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Amoniumacetat (76,4 mg; 1.02 mmol; 1.02 Äquiv.), Ytterbiumtriflat (33,0 mg; 0.05 mmol; 5 mol%), Menthylester **297** (242 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (150 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (1 mL) und Acetonitril (1 mL) nach Synthesevariante A umgesetzt. Zunächst erfolgte die Isolierung des Diastereomerenpaares durch Säulenchromatografie (Pethrolether/Ethylacetat 2:1 + 1% HCOOH) als gelber Feststoff (215 mg; 0.43 mmol; 43%). Anschließende Umkristallisation in Acetonitril reicherte das Diastereomer **295** als gelben Feststoff an (103 mg; 0.21 mmol; 21%).

**DC:**  $R_f = 0.20$  (Petrolether/Ethylacetat 2:1 + 1% HCOOH)

**Smp.:** 142.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.06 (m, 2H); 7.50-7.45 (m, 2H); 5.86-5.81 (d, 1H); 5.14-5.12 (d, 1H); 4.65-4.56 (m, 1H); 2.46-2.10 (m, 7H); 1.40-0.40 (m, 24H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 166.5; 154.5; 148.3; 146.3; 144.8; 143.6; 129.3; 123.4; 111.5; 111.3; 105.8; 105.0; 74.1; 73.8; 50.8; 41.4; 40.8; 37.7; 37.2; 34.3; 32.9; 31.6; 31.4; 29.5; 29.4; 27.2; 26.4; 25.2; 23.5; 22.8; 22.2; 22.1; 21.0; 19.7; 16.4; 15.5.

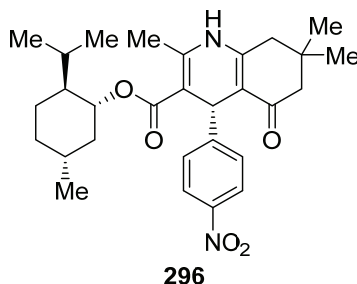
**Chirale-HPLC:**  $t_R$  (**4S-295**) = 14.9 min (Hexan/EtOH 95:5)

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  (**4S-295**) = +0.51 ± 0.20 (EtOH; 22.7 °C; 0.02 g/100 mL)

**LC-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 495.3 u; ermittelt: 495.3 [M+H]<sup>+</sup>

**Röntgenstrukturanalyse:** siehe Anhang

**(1'*R*,2'*S*,5'*R*,4*S*)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-5-methyl-2-(propan-2-yl)cyclohexylester (296)**



Dimedon (**61**) (141 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Ammoniumacetat (76.4 mg; 1.02 mmol; 1.02 Äquiv.), Ytterbiumtriflat (33.0 mg; 0.05 mmol; 5 mol%), Menthylester (**298**) (242 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (150 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (1 mL) und Acetonitril (1 mL) nach Synthesevariante A umgesetzt. Zunächst erfolgte die Isolierung des Diastereomerenpaares durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (231 mg; 0.47 mmol; 47%). Anschließende Umkristallisation in Acetonitril reicherte das Diastereomer **296** als gelben Feststoff an (70.1 mg; 0.14 mmol; 14%).

**DC:**  $R_f = 0.39$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 183.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.06 (m, 2H); 7.50-7.45 (m, 2H); 5.91-5.85 (s, s, 1H); 5.14-5.12 (s, s, 1H); 4.65-4.56 (m, 1H); 2.46-2.10 (m, 7H); 1.94-0.40 (m, 24H).

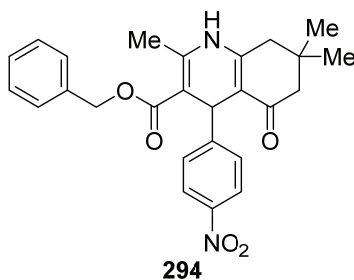
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 166.5; 154.5; 148.3; 146.3; 144.8; 143.6; 129.3; 123.4; 111.5; 111.3; 105.8; 105.0; 74.1; 73.8; 50.8; 41.4; 40.8; 37.7; 37.2; 34.3; 32.9; 31.6; 31.4; 29.5; 29.4; 27.2; 26.4; 25.2; 23.5; 22.8; 22.2; 22.1; 21.0; 19.7; 16.4; 15.5.

**Chirale-HPLC:**  $t_R$  (**4R-295**) = 16.9 min (Hexan:EtOH 95:5)

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  (**4R-295**) = +6.70 ± 0.44 (EtOH; 22.8 °C; 2.31 mg/100 mL)

**LC-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 495.3 u; ermittelt: 495.3 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurebenzylester (294)**



3-Oxobuttersäurebenzylester (**293**) (384 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.12 mmol; 1.06 Äquiv.) und Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **294** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff erhalten (420 mg; 0.94 mmol; 94%).

**DC:**  $R_f = 0.15$  (Petrolether/EtOAc 1:1)

**Smp.:** 141.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.28 (s, 1H); 8.05-8.01 (d, 2H); 7.39-7.13 (m, 7H); 5.07-4.94 (m, 3H); 2.47-1.94 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 1.00 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

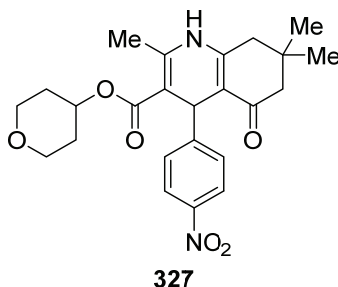
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.1; 154.8; 149.9; 146.9; 145.6; 136.4; 128.7; 128.2; 127.8; 123.1; 109.1; 101.9; 64.9; 50.0; 36.6; 32.1; 29.0; 26.4; 18.4.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2960 (w); 2359 (m); 1599 (m); 1481 (m); 1342 (m); 1213 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 447.1914 u; ermittelt: 447.1915 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 69.94; H 5.87; N 6.27; ermittelt: C 69.78; H 6.04; N 6.20.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureoxan-4-yl-ester (327)**



3-Oxobutansäureoxan-4-yl-ester (**342**) (372 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.06 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **327** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (257 mg; 0.58 mmol; 30%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 206.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.26 (s, 1H); 8.12-8.09 (d, 2H); 7.45-7.42 (d, 2H); 4.98 (s, 1H); 4.80-4.72 (m, 1H); 3.75-3.68 (m, 1H); 3.60-3.53 (m, 1H); 3.46-3.37 (m, 1H); 3.32-3.30 (m, 1H); 2.40-1.95 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 1.82-1.78 (m, 1H); 1.63-1.46 (m, 2H); 1.36-1.25 (m, 1H); 1.00 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

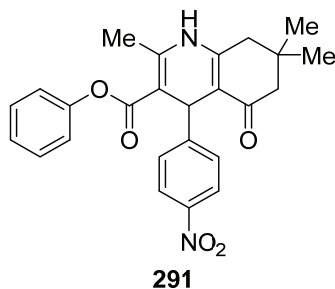
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.3; 165.6; 154.9; 150.0; 146.7; 145.6; 128.8; 123.2; 109.1; 102.2; 68.0; 64.4; 64.3; 50.1; 36.7; 32.1; 31.5; 31.3, 29.0; 26.4; 18.4.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3195 (w); 2960 (w); 2362 (w); 1680 (m); 1601 (m); 1344 (m); 1219 (m); 1065 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 441.2020 u; ermittelt: 441.2019 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 65.44; H 6.41; N 6.36; ermittelt: C 65.47; H 6.50; N 6.78.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurephenylester (291)**



3-Oxobuttersäurephenylester (**285**) (356 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (164 mg; 2.13 mmol; 1.06 Äquiv.) und  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **291** wurde durch Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Petrolether/Aceton 5:5:1) als gelber Feststoff (98.8 mg; 0.23 mmol; 11%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.22$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Petrolether/Aceton 5:5:1)

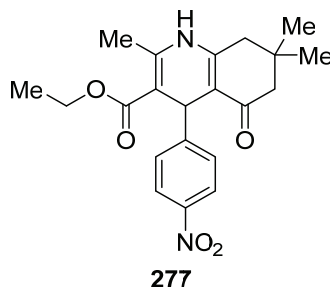
**Smp.:** 122.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.13-8.10 (d, 2H); 7.57-7.54 (d, 2H); 7.34-7.26 (m, 2H); 7.20-7.16 (m, 1H); 6.85-6.82 (d, 2H); 2.46 (s, 3H); 2.44-2.20 (m, 4H); 1.11 (s, 3H); 0.94 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.5; 165.6; 154.1; 150.6; 148.3; 146.7; 146.5; 129.5; 129.2; 125.8; 123.6; 121.8; 111.9; 104.1; 50.7; 41.3; 37.3; 32.9; 29.5; 27.3; 20.0.

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ : **C** 69.43; **H** 5.59; **N** 6.48; ermittelt: **C** 69.32; **H** 5.65; **N** 6.32.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (277)**<sup>[76]</sup>

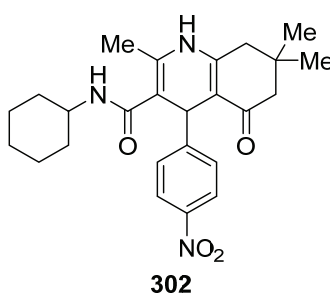


3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (660 mg; 5.07 mmol; 1.02 Äquiv.), Dimedon (**61**) (700 mg; 4.99 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (755 mg; 5.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (415 mg; 5.38 mmol; 1.08 Äquiv.) und Yb(OTf)<sub>3</sub> (250 mg; 0.40 mmol; 8 mol%) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **277** wurde durch Säulenchromatografie als gelber Feststoff (1.14 g; 2.94 mmol; 59%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.50 (Petrolether/Aceton 1:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[76]</sup>: (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.05 (d, 2H); 7.49-7.46 (d, 2H); 6.01 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.06-4.03 (d, 2H); 2.41 (s, 3H); 2.34-2.10 (m, 4H); 1.17 (t, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-N-cyclohexylcarbonsäureamid (302)**



Die Darstellung von DHP **302** erfolgte nach Synthesevariante A aus 3-Oxobuttersäurecyclohexylamid (**300**) (370 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (281 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (160 mg; 2.08 mmol; 1.04 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.). DHP **302** wurde durch Fällung aus Acetonitril als gelber Feststoff (250 mg; 0.57 mmol; 29%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.13$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

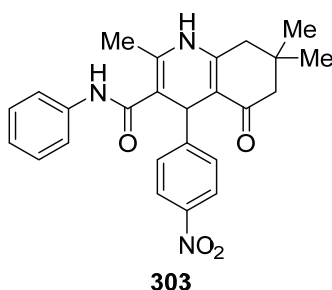
**Smp.:** 255.7 °C (MeCN)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm])  $\delta$  8.68 (s, 1H); 8.08 (m, 2H); 7.47 (d, 1H); 7.37 (m, 2H); 4.94 (s, 1H); 3.47 (s, 1H); 2.46-1.77 (m, 7H); 1.57 (s, 5H); 1.16 (s, 3H); 1.08 (s, 2H); 1.01 (s, 3H); 0.88 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm])  $\delta$  193.2; 166.4; 154.3; 151.0; 145.2; 133.4; 128.4; 122.8; 109.7; 106.3; 49.9; 47.2; 31.9; 32.0; 31.7; 28.6; 26.6; 24.9; 24.5; 16.6.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4^+$ : 438.2387 u; ermittelt:  $m/z = 438.2396$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-N-phenyl-carboxamid (303)**



3-Oxobuttersäurephenylamid (**299**) (360 mg; 2.03 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (285 mg; 2.03 mmol; 1.01 Äquiv.), Ammoniumacetat (163 mg; 2.12 mmol; 1.05 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (98 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (304 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriante A umgesetzt. Die Isolierung des DHP **303** erfolgte durch Fällung aus Acetonitril als gelber Feststoff (228 mg; 0.53 mmol; 26%).

**DC:**  $R_f = 0.10$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

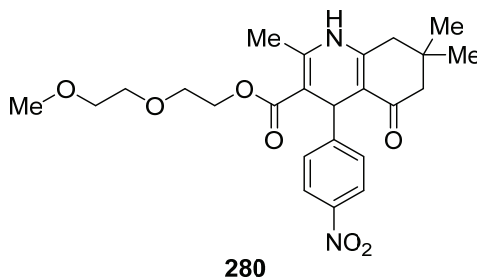
**Smp.:** 245.5 °C (MeCN)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.65 (s, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.09 (m, 2H); 7.52 (d, 2H); 7.42 (m, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.05-6.90 (m, 1H); 5.09 (s, 1H); 2.44-1.82 (m, 7H); 1.02 (s, 3H); 0.88 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.1; 166.2; 154.0; 150.5; 145.1; 138.6; 135.3; 128.1; 127.9; 122.7; 122.5; 119.1; 109.2; 106.5; 49.7; 31.5; 28.3; 26.2; 16.6.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4^+$ : 432.1918 u; ermittelt:  $m/z = 432.1921$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2-(2-methoxyethoxy)ethylester (280)**



$\beta$ -Ketoester **275** (421 mg; 2.06 mmol; 1.05 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.03 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (151 mg; 1.96 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (99 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (305 mg; 2.02 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriante A umgesetzt. Die Isolierung des resultierenden DHP **280** erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (463 mg; 1.01 mmol; 52%).

**DC:**  $R_f = 0.28$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 131.2 °C

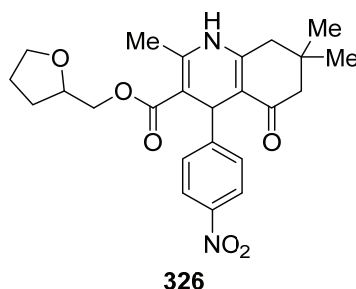
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.25 (s, 1H); 8.07 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 4.97 (s, 1H); 4.13-3.89 (m, 2H); 3.67-3.36 (m, 6H); 3.23 (s, 3H); 2.41 (s, 1H); 2.37-2.24 (m, 4H); 2.18 (d, 1H); 1.97 (d, 1H); 1.00 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.0; 166.1; 154.7; 149.8; 146.2; 145.4; 128.5; 122.9; 108.8; 101.9; 71.0; 69.2; 68.1; 62.4; 57.8; 49.8; 36.2; 31.9; 28.7; 26.2; 18.1.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7^+$ : 459.2126 u; ermittelt:  $m/z = 459.2130$   $[\text{M}+\text{H}]^+$



**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-(oxolan-2-yl)methylester (326)**



3-Oxobuttersäure-(oxolan-2-yl)methylester (**323**) (376 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (281 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.); NH<sub>4</sub>OAc (159 mg; 2.06 mmol; 1.03 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (303 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Die Isolierung von DHP **326** als gelber Feststoff (120 mg; 0.27 mmol; 14%) erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1).

**DC:**  $R_f$  = 0.13 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

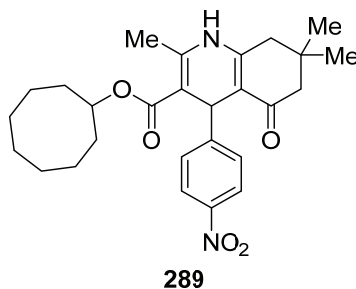
**Smp.:** 159.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.27 (s, 1H); 8.10-8.07 (d, 2H); 7.44-7.41 (d, 2H); 4.98 (m, 1H); 3.96-3.87 (m, 3H); 3.68-3.61 (m, 2H); 2.51-2.16 (m, 7H); 1.80-1.73 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.01 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.3; 154.9; 150.1; 146.6; 145.6; 128.7; 123.2; 109.1; 102.1; 75.9; 67.3; 65.3; 50.1; 36.5; 32.1; 29.0; 27.5; 27.4; 26.4; 25.1; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 441.2020 u; ermittelt:  $m/z$  = 441.2024 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclooctylester (289)**



3-Oxobuttersäurecyclooctylester (**284**) (427 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (163 mg; 2.12 mmol; 1.06 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (96 mg; 0.15 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriante A umgesetzt. DHP **289** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (505 mg; 1.08 mmol; 54%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.61 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

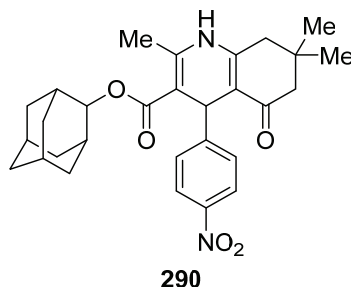
**Smp.:** 224.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.20 (s, 1H); 8.09 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 4.95 (s, 1H); 4.74 (s, 1H); 2.48-2.36 (m, 1H); 2.32 (s, 3H); 2.29-2.07 (m, 2H); 1.96 (d, 1H); 1.67 (s, 2H); 1.60 (s, 1H); 1.53-1.20 (m, 11H); 1.00 (s, 3H); 0.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.6; 165.9; 155.2; 150.4; 146.2; 145.7; 129.0; 123.3; 109.2; 102.9; 73.6; 50.2; 36.9; 32.3; 30.9; 30.6; 29.1; 26.9; 26.5; 24.8; 22.5; 22.2; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 467.2540 u; ermittelt:  $m/z$  = 467.2555 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureadamantan-2-yl-ester (290)**



3-Oxobuttersäureadamantylester (**285**) (477 mg; 2.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (291 mg; 2.08 mmol; 1.03 Äquiv.), Ammoniumacetat (157 mg; 2.04 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (101 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (304 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Die Isolierung von **290** erfolgte durch Fällung aus Ethylacetat als gelber Feststoff (511 mg; 1.04 mmol; 52%).

**DC:**  $R_f$  = 0.16 (Petrolether/Aceton 4:1)

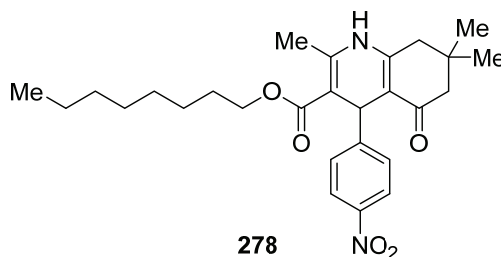
**Smp.:** 272.4 °C (EtOH)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.12 (s, 1H); 8.12-8.09 (d, 2H); 7.41-7.38 (d, 2H); 4.89 (s, 1H); 2.44-2.13 (m, 7H); 2.06-1.89 (m, 10H); 1.56 (s, 5H); 0.99 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.1; 165.5; 155.1; 150.1; 145.6; 128.8; 123.1; 108.8; 103.8; 79.1; 41.0; 36.9; 35.6; 32.1; 30.1; 29.0; 26.5; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 491.2540 u; ermittelt:  $m/z$  = 491.2552 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureoctylester (278)**



3-Oxobuttersäureoctylester (**273**) (434 mg; 2.03 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.), Ammoniumacetat (163 mg; 2.12 mmol; 1.05 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (97 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (308 mg; 2.04 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Die Isolierung von DHP **278** als gelber Feststoff (50 mg; 0.11 mmol; 5%) erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3).

**DC:**  $R_f = 0.57$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 100.0 °C

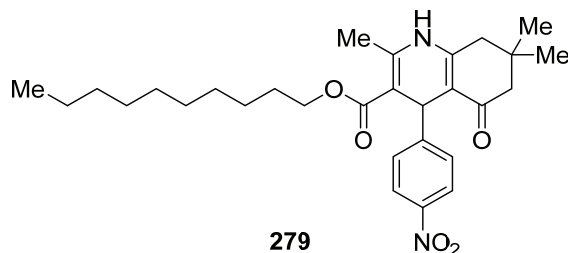
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.24 (s, 1H); 8.09 (m, 2H); 7.42 (m, 2H); 4.97 (s, 1H); 4.09-3.70 (m, 2H); 2.48-2.10 (m, 6H); 2.07-1.85 (m, 1H); 1.59-0.56 (m, 21H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.8; 166.9; 155.5; 150.5; 147.0; 146.1; 129.3; 123.7; 109.6; 102.7; 63.7; 50.6; 37.1; 32.7; 31.7; 29.5; 29.2; 28.7; 26.9; 26.0; 22.6; 18.9; 14.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 469.6015 u; ermittelt:  $m/z = 469.2709$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 69.21; H 7.74; N 5.98; ermittelt: C 69.36; H 7.82; N 6.22.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäuredecylester (279)**



3-Oxobuttersäuredecylester (**274**) (490 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (172 mg; 2.23 mmol; 1.12 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (103 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Die Isolierung von **279** erfolgte durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (140 mg; 0.28 mmol; 14%).

**DC:**  $R_f$  = 0.44 (Petrolether/Aceton 7:3)

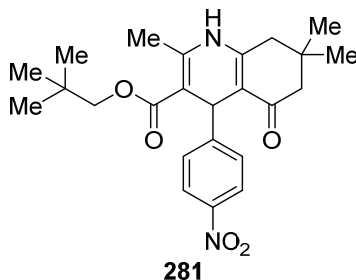
**Smp.:** 105.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.24 (s, 1H); 8.15-7.96 (m, 2H); 7.42 (m, 2H); 4.97 (s, 1H); 4.06-3.66 (m, 2H); 2.47-2.11 (m, 6H); 2.03-1.90 (m, 1H); 1.43 (quin., 2H); 1.31-1.15 (m, 7H); 1.15-0.81 (m, 13H); 0.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.5; 166.6; 155.2; 150.2; 146.7; 145.9; 129.0; 123.4; 109.3; 102.4; 63.4; 50.3; 36.8; 32.4; 31.51; 29.2; 28.9; 28.5; 26.6; 25.7; 22.4; 18.6; 14.2.

**EA:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 70.13; **H** 8.12; **N** 5.64; ermittelt: **C** 70.41; **H** 8.17; **N** 5.84.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2,2-dimethylpropylester (281)**



Die Reaktion von  $\beta$ -Ketoester (**281**) (346 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (287 mg; 2.05 mmol; 1.02 Äquiv.), Ammoniumacetat (178 mg; 2.31 mmol; 1.15 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (98 mg; 16.3 mmol; 8 mol%) mit 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (304 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde, wie in Synthesevariante A beschrieben, durchgeführt. DHP **290** wurde als gelber Feststoff aus Acetonitril (5 mL) gefällt (476 mg; 1.12 mmol; 56%).

**DC:**  $R_f$  = 0.34 (Petrolether/Aceton 7:3)

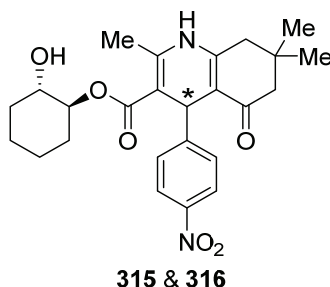
**Smp.:** 216.8 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.28 (s, 1H); 8.09 (m, 2H); 7.43 (m, 2H); 5.04 (s, 1H); 3.62 (s, 2H); 2.47-2.08 (m, 6H); 1.98 (d, 1H); 0.99 (s, 3H); 0.88-0.60 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.7; 165.9; 154.0; 149.4; 146.3; 145.1; 128.0; 122.7; 108.5; 101.2; 72.1; 49.5; 35.7; 17.92, 31.5; 30.4; 28.4; 25.6.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 427.2227 u; ermittelt:  $m/z$  = 427.2236 [M+H]<sup>+</sup>

**(1'S,2'S,4S)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2-hydroxycyclohexylester und (1'S,2'S,4R)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2-hydroxycyclohexylester (315 und 316)**



Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.04 Äquiv.),  $\beta$ -Ketoester **309** (386 mg; 1.93 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (63.0 mg; 0.10 mmol; 5 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (149 mg; 1.93 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (316 mg; 2.09 mmol; 1.08 Äquiv.) wurden, wie in Synthesevariante A beschrieben, umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 2:2:1) wurden die Diastereomere **315** (390 mg; 0.86 mmol; 44%) und **316** (383mg; 0.84 mmol; 44%) als gelbe Feststoffe erhalten. Eine Zuordnung der Diastereomeren erfolgte nicht.

**DC:**  $R_f$  (**315**) = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 2:2:1)

$R_f$  (**316**) = 0.13 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petrolether/Aceton 2:2:1)

**Smp.:** **315**: 124.6 °C; **316**: 148.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]; **315**):  $\delta$  9.20 (s, 1H); 8.09-8.06 (d, 2H); 7.46-7.43 (d, 2H); 5.00 (s, 1H); 4.51-4.43 (m, 2H); 2.40-1.96 (m, 5H); 2.32 (s, 3H); 1.75-1.51 (m, 4H); 1.23-1.21 (m, 4H); 1.01 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

(300 MHz; DMSO; [ppm]; **316**):  $\delta$  9.20 (s, 1H); 8.09-8.06 (d, 2H); 7.46-7.43 (d, 2H); 5.00 (s, 1H); 4.51-4.45 (m, 2H); 2.41-1.96 (m, 5H); 2.32 (s, 3H); 1.75-1.51 (m, 4H); 1.23-1.21 (m, 4H); 1.01 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]; **315**):  $\delta$  194.3; 166.2; 154.8; 150.3; 145.7; 145.6; 128.7; 123.2; 108.8; 102.8; 75.2; 69.3; 50.1; 36.5; 32.4; 32.2; 29.0; 28.8; 26.5; 22.8; 22.4; 18.5.

(75.5 MHz; DMSO; [ppm]; **316**):  $\delta$  194.3; 166.2; 154.8; 150.3; 145.7; 145.6; 128.7; 123.2; 108.8; 102.8; 75.2; 69.3; 50.1; 36.5; 32.5; 32.2; 30.7; 29.0; 28.8; 26.5; 22.8; 22.4; 18.5.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]; **315**):  $\tilde{\nu}$  3298 (w); 2935 (w); 1603 (m); 1481 (m); 1338 (m); 1209(m).

(ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ; **316**):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2939 (w); 1610 (m); 1485 (m); 1342 (m); 1213 (m).

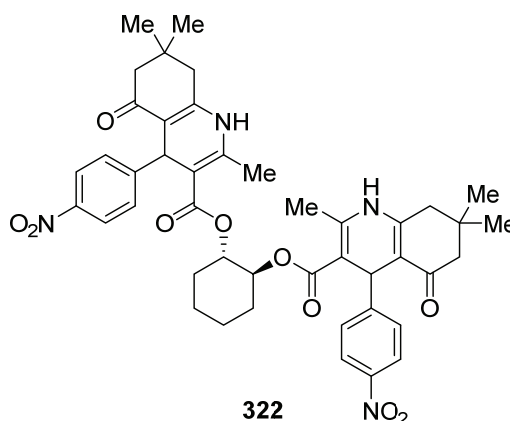
**HR-MS**: berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 455.2177 u;

ermittelt **315**  $m/z = 455.2179 [\text{M}+\text{H}]^+$ ; ermittelt **315**  $m/z = 455.2177 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

**EA**: berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ : C 66.06; H 6.65; N 6.16

ermittelt: **315**: C 65.55; H 6.68; N 5.84; **316**: C 65.56; H 6.71; N 5.99.

**(1*S'*,2*S'*)-2-[2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonyloxy]cyclohexyl-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-3-carbonsäure-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolinester (322)**



Nach Synthesevorschrift A wurden Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 3.87 Äquiv.), Diester **312** (147 mg; 0.52 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (62.3 mg; 0.10 mmol; 20 mol%),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (151 mg; 1.96 mmol; 3.77 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (300 mg; 1.99 mmol; 3.83 Äquiv.) umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) wurde das Diastereomerengemisch von DHP **322** (127 mg; 0.33 mmol; 63%) als gelber Feststoff isoliert.

**DC**:  $R_f = 0.31$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.**: 253.6 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$** : (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.03-8.00 (d, 2H); 7.89-7.86 (d, 2H); 7.42-7.40 (d, 2H); 7.27-7.25 (d, 2H); 6.31 (s, 1H); 5.93 (s, 1H); 5.11 (s, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.44 (m, 1H); 3.80 (s, 1H); 2.65 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 2.28-1.87 (m, 10H); 1.05-1.16 (m, 6H); 1.11 (s, 3H); 1.07 (s, 3H); 0.84 (s, 3H); 0.74 (s, 3H).

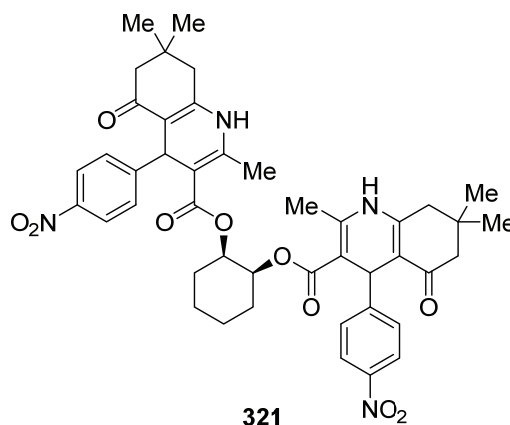
**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.4; 195.1; 166.0; 165.4; 155.0; 154.8; 149.0; 148.4; 146.6; 146.1; 145.7; 145.4; 129.0; 128.9; 123.4; 123.2; 111.7; 111.3; 104.7; 104.2;



74.4; 72.7; 50.8; 50.7; 51.2; 40.9; 37.1; 36.9; 32.9; 32.4; 31.1; 30.4; 29.5; 27.0; 26.0; 23.5; 20.0; 19.3.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{44}H_{49}N_4O_{10}^+$ : 793.3443 u; ermittelt  $m/z = 793.3459 [M+H]^+$

**(1*R*',2*S*')-2-[2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonyloxy]cyclohexyl-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-3-carbonsäure-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolinester (321)**



Diester **311** (195 mg; 0.69 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (196 mg; 1.40 mmol; 2.03 Äquiv.),  $NH_4OAc$  (113 mg; 1.46 mmol; 2.12 Äquiv.),  $Yb(OTf)_3$  (50.1 mg; 0.08 mmol; 12 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (212 mg; 1.40 mmol; 2.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Diastereomerengemisch von DHP **321** wurde aus Acetonitril gefällt und als gelber Feststoff (197 mg; 0.25 mmol; 36%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

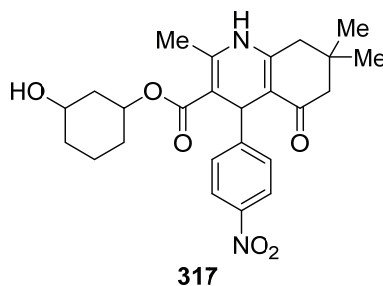
**Smp.:** 265.6 °C (MeCN)

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.23 (s, 2H); 8.12-7.97 (d, 4H); 7.45-7.34 (d, 4H); 4.84-4.69 (m, 4H); 2.41-2.26 (m, 14H); 1.48-1.38 (m, 8H); 1.02 (s, 6H); 0.77 (s, 6H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 165.7; 154.6; 150.0; 146.4; 145.4; 128.6; 123.2; 109.1; 102.2; 50.1; 36.5; 32.1; 29.2; 26.3; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{44}H_{49}N_4O_{10}^+$ : 793.3443 u; ermittelt:  $m/z = 793.3438 [M+H]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-3-hydroxycyclohexylester (317)**



Nach Synthesevorschrift A wurden 3-Oxobuttersäure-3-Hydroxycyclohexylester (**310**) (350 mg; 1.75 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (248 mg; 1.77 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (54.1 mg; 0.09 mmol; 5 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (137 mg; 1.78 mmol; 1.02 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (264 mg; 1.75 mmol; 1.00 Äquiv.) umgesetzt. DHP **317** wurde als gelber Feststoff (316 mg; 0.70 mmol; 40%) durch Fällung aus Acetonitril gewonnen.

**DC:**  $R_f$  = 0.14 (Petrolether/Aceton 7:3)

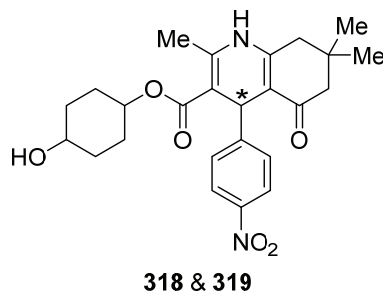
**Smp.:** 128.2 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.31 (s, 1H); 8.11-8.08 (d, 2H); 7.43-7.39 (d, 2H); 4.97-4.45 (m, 3H); 2.40-1.94 (m, 9H); 1.79-1.11 (m, 6H); 1.00 (s, 3H); 0.81-0.78 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): d 194.2; 165.7; 155.1; 150.1; 146.3; 145.6; 128.8; 123.1; 109.0; 102.4; 66.9; 50.1; 36.7; 32.1; 29.0; 26.5; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 455.2177 u; ermittelt:  $m/z$  = 455.2184 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-4-hydroxycyclohexylester (318) und (319)**



Analog zu Synthesevariante A wurden 3-Oxobuttersäure-4-hydroxycyclohexylester (**306**) (612 mg; 3.06 mmol; 1.02 Äquiv.), Dimedon (**61**) (420 mg; 3.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (148 mg; 0,24 mmol; 8 mol%), Ammoniumacetat (232 mg; 3.01 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (460 mg; 3.04 mmol; 1.01 Äquiv.) umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) wurden die Diastereomere **318** (390 mg; 0.86 mmol; 29%) und **319** (383 mg; 0.84 mmol; 28%) als gelbe Feststoffe isoliert. Die Zuordnung der Diastereomere erfolgte nicht.

**DC:**  $R_f$  (**318**) = 0.65 (Petrolether/Aceton 1:1);  $R_f$  (**319**) = 0.55 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** **318**: 237.7 °C; **319**: 216.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]; **318**): δ 9.19 (s, 1H); 8.08-8.05 (d, 2H); 7.50-7.47 (d, 2H); 5.02 (s, 1H); 4.74-4.72 (d, 1H); 4.48-4.46 (d, 2H); 3.61 (m, 1H); 2.47-1.96 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 1.67-1.25 (m, 8H); 1.01 (s, 3H); 0.84 (s, 3H).

(300 MHz; DMSO; [ppm]; **319**): δ 9.19 (s, 1H); 8.10-8.07 (d, 2H); 7.49-7.46 (d, 2H); 5.08 (s, 1H); 4.73-4.71 (m, 1H); 4.67-2.66 (d, 1H); 3.57 (m, 1H); 2.45-1.95 (m, 4H); 2.37 (m, 3H); 1.58-1.47 (m, 4H); 1.26-0.83 (m, 4H); 1.00 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]; **318**): δ 194.2; 166.3; 154.9; 150.3; 145.6; 128.8; 123.1; 108.8; 103.1; 73.2; 67.4; 73.2; 67.4; 50.1; 36.5; 32.2; 30.7; 29.0; 26.9; 26.5; 21.6; 18.7.  
(75.5 MHz; DMSO; [ppm]; **319**): δ 194.2; 166.0; 155.0; 150.0; 146.4; 145.6; 128.8; 123.0; 109.1; 102.7; 72.9; 67.6; 50.2; 36.4; 32.1; 20.4; 28.9; 27.0; 26.4; 21.6; 20.7; 18.6.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]; **318**):  $\tilde{\nu}$  3552 (w); 3195 (w); 2945 (w); 1681 (m); 1602 (m); 1485 (m); 1340 (m); 1219 (m); 1065 (m).

(ATR; [cm<sup>-1</sup>]; **319**):  $\tilde{\nu}$  3352 (w); 3267 (w); 3195 (w); 3074 (w); 2937 (w); 2866 (w); 1703 (m); 1610 (m); 1493 (m); 1338 (m); 1217 (m); 1066 (m).

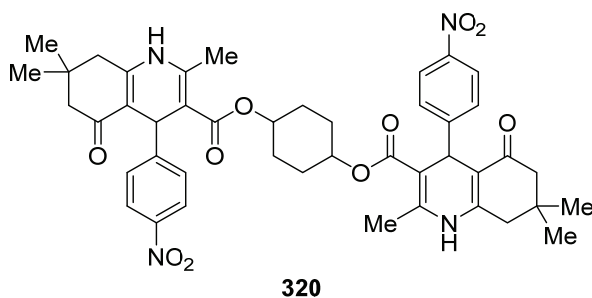
**HR-MS:** berechnet für  $C_{25}H_{31}N_2O_6^+$ : 455.2177 u;

ermittelt **318**:  $m/z = 455.2184$   $[M+H]^+$ ; ermittelt **319**:  $m/z = 455.2178$   $[M+H]^+$

**EA:** berechnet für  $C_{25}H_{30}N_2O_6$ : C 66.06; H 6.65; N 6.16;

ermittelt: **318**: C 65.88; H 6.60; N 6.12; ermittelt **319**: C 66.24; H 6.71; N 6.32

**4-[2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonyloxy]cyclohexyl-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-3-carbonsäure-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolinester (320)**



Diester **307** (285 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 2.01 Äquiv.),  $Yb(OTf)_3$  (62.2 mg; 0.10 mmol; 10 mol%),  $NH_4OAc$  (162 mg; 2.10 mmol; 2.10 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (311 mg; 2.06 mmol; 2.06 Äquiv.) wurden gemäß Synthesevariante A umgesetzt. Das Diastereomerengemisch von DHP **320** wurde als gelber Feststoff (371 mg; 0.47 mmol; 47%) durch Fällung aus Acetonitril gewonnen.

**DC:**  $R_f = 0.09$  (Petrolether/Aceton 7:3)

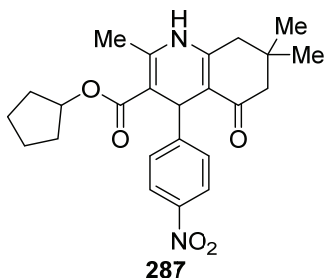
**Smp.:** 267.1 °C (MeCN; Zersetzung)

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.23 (s, 2H); 8.10-8.07 (d, 4H); 7.42-7.39 (d, 4H); 4.94 (s, 2H); 4.58 (m, 2H); 2.44-1.93 (m, 14H); 1.79-1.18 (m, 8H); 0.99 (s, 6H); 0.78 (s, 6H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 165.7; 154.9; 150.0; 146.5; 145.6; 128.8; 123.2; 109.0; 102.3; 50.1; 36.6; 32.1; 29.0; 27.0; 26.4; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{44}H_{49}N_4O_{10}^+$ : 793.3443 u; ermittelt:  $m/z = 793.3448$   $[M+H]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclopentylester (287)**



3-Oxobuttersäurecyclopentylester (247 mg; 2.04 mmol; 1.04 Äquiv.), Dimedon (**61**) (276 mg; 1.97 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (111 mg; 0.18 mmol; 9 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (152 mg; 1.97 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (306 mg; 2.02 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **287** wurde aus MeCN als gelber Feststoff (250 mg; 0.59 mmol; 30%) gefällt.

**DC:**  $R_f = 0.13$  (PE / Aceton 8:2)

**Smp.:** 209.5 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 5.88 (s, 1H); 5.10 (s, 1H); 5.08 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.38-2.01 (m, 4H); 1.84-1.34 (m, 8H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

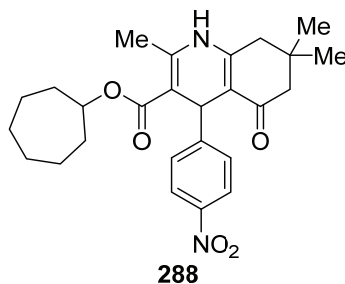
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 154.6; 148.4; 146.4; 144.3; 129.2; 123.5; 111.5; 105.5; 50.81; 41.4; 37.6; 33.0; 195.4; 154.6; 148.4; 146.4; 144.3; 129.2; 123.5; 111.5; 105.5; 50.8; 41.4; 37.6; 33.0; 29.8; 29.5; 27.3; 24.0; 23.9; 19.8.

**IR:** [ATR; cm<sup>-1</sup>]:  $\tilde{\nu}$  3195 (w); 2960 (w); 1672 (m); 1599 (m); 1483 (m); 1336 (m); 1227 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 67.91; **H** 6.65; **N** 6.60; ermittelt: **C** 68.05; **H** 6.72; **N** 6.76.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 425.2071 u; ermittelt:  $m/z = 425.2080$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (288)**



3-Oxobuttersäurecycloheptylester (**283**) (395 mg; 1.99 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (284.0 mg; 2.03 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (106 mg; 0.17 mmol; 9 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (157 mg; 2.04 mmol; 1.03 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (311 mg; 2.06 mmol; 1.04 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **288** wurde durch Fällung aus Acetonitril als gelber Feststoff (171 mg; 0.38 mmol; 19%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.46 (PE / Aceton 7:3)

**Smp.:** 199.0 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.07 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 5.89 (s, 1H); 5.14 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.38-2.11 (m, 4H); 1.90-1.85 (m, 1H); 1.66-1.25 (m, 11H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

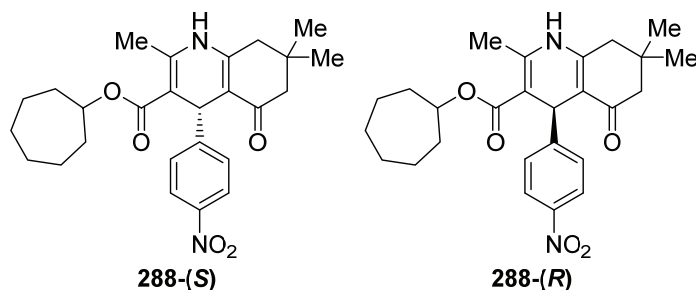
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 166.3; 154.5; 148.4; 146.3; 144.2; 129.2; 123.4; 111.4; 105.5; 75.2; 50.7; 41.3; 37.4; 34.2; 33.8; 29.5; 28.4; 27.2; 23.1; 22.9; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3192 (w); 2931 (w); 1668 (m); 1599 (m); 1487 (m); 1342 (m); 1227 (m); 1103 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 69.01; **H** 7.13; **N** 6.19; ermittelt: **C** 68.72; **H** 7.26; **N** 6.14.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 453.2384 u; ermittelt: 453.2391 [M+H]<sup>+</sup>

**(4*S*)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [288-(*S*)] und (4*R*)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [288-(*R*)]**



Die Trennung der Enantiomere [**288-(*S*)**; 4.6 mg; 0.01 mmol] und [**288-(*R*)**; 4.8 mg; 0.01 mmol] erfolgte mittels chiraler HPLC.

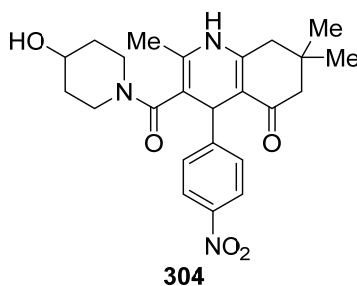
**chirale HPLC:** (Hexan/Ethanol 95.5 : 4.5)

$t_R$  [**288-(*S*)**] = 24.8 min;  $t_R$  [**288-(*R*)**] = 28.0 min

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  **288-(*S*)** =  $+20.9 \pm 0.9$  (EtOH; 21.0 °C; 4.5 g/100 mL);

$[\alpha]_D$  **288-(*R*)** =  $-20.8 \pm 1.1$  (EtOH; 21.3 °C; 4.5 g/100 mL)

**2,7,7-trimethyl-3-(4-Hydroxypiperidin-1-carbonyl)-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-5-on (304)**



$\beta$ -Ketoester **301** (239 mg; 1.29 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (182 mg; 1.30 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (65.0 mg; 0.10 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (105 mg; 1.36 mmol; 1.05 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (200 mg; 1.32 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **304** wurde nach Säulenchromatografie (1. Petrolether/Aceton 1:1; 2. 100% Aceton) als gelber Feststoff (120 mg; 0,27 mmol; 21%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.43 (100% Aceton)

**Smp.:** 261.0 °C (Aceton)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.60 (s, 1H); 8.10-8.08 (d, 2H); 7.36-7.34 (d, 2H); 4.76 (s, 1H); 4.45 (s, 1H); 3.91-2.75 (m, 5H); 2.45-1.96 (m, 5H); 1.75 (s, 3H); 1.44 (m, 1H); 1.08 (m, 2H); 1.03 (s, 3H); 0.95 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; DMSO; [ppm]): δ 193.0; 167.7; 153.8; 151.3; 145.6; 128.3; 123.0; 108.4; 105.4; 50.0; 33.6; 31.7; 28.7; 26.7; 15.6.

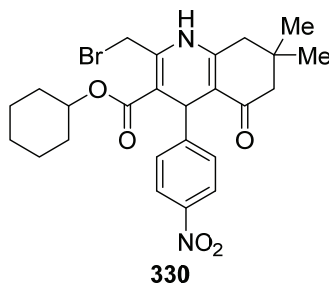
**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3280 (w); 2935 (w); 2362 (m); 2337 (m); 1595 (m); 1502 (m); 1348 (m); 1223 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 440.2174; ermittelt:  $m/z = 440.2180$  [M+H]<sup>+</sup>



### 5.3.5.2. Synthese der Variationen der Seitenkette

#### 2-(Brommethyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (**330**)<sup>[243]</sup>



DHP **FLI-06** (449 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.) und NBS (**329**) (181 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in *iso*-Propanol gelöst und unter  $N_2$ -Atmosphäre für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. DHP **330** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (369 mg; 0.71 mmol; 70%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 198.8 °C

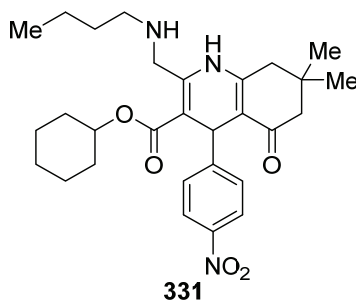
**$^1H$ -NMR:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.10-8.07 (d, 2H); 7.51-7.48 (d, 2H); 6.88 (s, 1H); 5.17 (s, 1H); 4.87 (d, 1H); 4.72-4.68 (m, 2H); 2.35-2.12 (m, 4H); 1.85-1.81 (m, 1H); 1.70-1.68 (m, 1H); 1.58-1.22 (m, 8H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.5; 165.3; 153.5; 149.3; 146.5; 142.6; 129.2; 123.5; 110.6; 107.4; 73.6; 50.6; 41.0; 37.5; 32.8; 31.8; 31.5; 29.5; 27.1; 25.3; 23.8; 23.7.

**IR:** (ATR;  $cm^{-1}$ ):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2939 (w); 1606 (w); 1485 (m); 1346 (m); 1207 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $C_{25}H_{30}BrN_2O_5^+$ : 517.1333 u; ermittelt: 517.1336  $[M+H]^+$

**2-[(Butylamino)methyl]-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (331)**



NaH (5.1 mg; 0.21 mmol; 2.10 Äquiv.) wurde in THF (2 mL) suspendiert und mit Butylamin (0.5 mL; 5 mmol; 50 Äquiv.) versetzt. Bromid **330** (54.0 mg; 0.10 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (2 mL) gelöst und zum Amin zugetropft. Nach 2 h wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) zugegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 20 mL) wurde das organische Extrakt mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wurde DHP **331** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber amorpher Feststoff (16 mg; 0.03 mmol; 30%) isoliert.

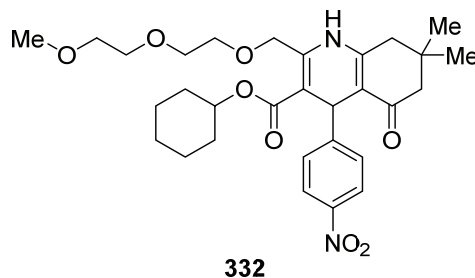
**DC:**  $R_f$  = 0.09 (Petrolether/Aceton 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.60 (s, 1H); 8.08-8.05 (d, 2H); 7.47-7.44 (d, 2H); 5.16 (s, 1H); 4.64 (s, 1H); 4.04 (s, 1H); 2.68-2.62 (m, 2H); 2.40-2.11 (m, 4H); 1.80-0.85 (m, 25H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.4; 154.7; 148.6; 146.3; 129.1; 123.4; 111.5; 103.3; 72.6; 50.8; 50.1; 48.5; 41.2; 37.7; 32.9; 32.2; 32.0; 31.6; 29.5; 27.3; 25.5; 24.0; 23.9; 23.8; 20.5; 14.1.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 510.2963 u; ermittelt: 510.2971 [M+H]<sup>+</sup>

**2-{[2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]methyl}-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (332)**



NaH (98%; 7 mg; 0.29 mmol; 2.90 Äquiv.) wurde in THF (2 mL) und Diethylenglycolmethylether (0.5 mg; 6.7 mmol; 67 Äquiv.) suspendiert. Bromid **330** (51.8 mg; 0.10 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (2 mL) gelöst und der Suspension zugetropft. Nach 2 h wurde  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Das organische Extrakt wurde mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) wurde DHP **332** als gelber amorpher Feststoff (26 mg; 0.05 mmol; 50%) erhalten.

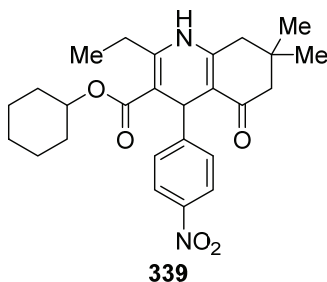
**DC:**  $R_f = 0.24$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.08-8.05 (d, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.49-7.46 (d, 2H); 5.14 (s, 1H); 4.82 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 3.73-3.70 (m, 6H); 3.61-3.58 (m, 2H); 3.40 (s, 3H); 2.47-2.15 (m, 4H); 1.18-1.11 (m, 10H); 1.08 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.5; 166.1; 154.5; 148.8; 146.3; 146.1; 129.2; 123.4; 111.4; 102.8; 72.7; 71.8; 70.9; 70.1; 68.2; 59.1; 50.8; 41.0; 37.3; 32.7; 32.0; 31.5; 29.5; 27.2; 25.4; 23.9; 23.7.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8^+$ : 557.2857 u; ermittelt: 557.2859  $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_8^+$ : 579.2677 u; ermittelt: 579.2678  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**2-Ethyl-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (339)**



3-Oxopentansäurecyclohexylester (**334**) (204 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.) Dimedon (**61**) (141 mg; 1.01 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (79.4 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (35.4 mg; 0.06 mmol; 6 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (151 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3 + 1% Ameisensäure) wurde DHP **339** als gelber Feststoff (219 mg; 0.48 mmol; 48%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.28 (Petrolether/Ethylacetat 7:3 + 1% Ameisensäure)

**Smp.:** 185.9 °C

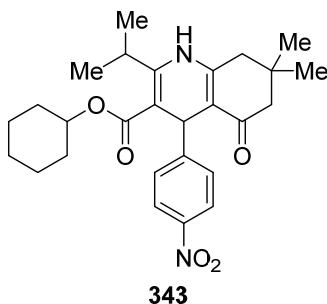
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.09-8.06 (d, 2H); 7.50-7.47 (d, 2H); 5.99 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.67 (m, 1H); 2.83-2.77 (quart., 2H); 2.41-2.09 (m, 4H); 1.81 (m, 1H); 1.67-1.22 (m, 11H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.3; 165.9; 154.5; 149.7; 148.6; 146.3; 129.1; 123.4; 111.2; 104.7; 72.7; 50.7; 41.3; 37.4; 32.8; 32.0; 31.6; 29.6; 27.1; 26.2; 25.5; 23.9; 23.8; 13.0.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294; 2941; 1599; 1477; 1340; 1215.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 453.2384 u; ermittelt:  $m/z$  = 453.2390 [M+H]<sup>+</sup>

**7,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (343)**



4-Methyl-3-oxopentansäurecyclohexylester (**338**) (157 mg; 0.74 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (104 mg; 0.74 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (58.7 mg; 0.76 mmol; 1.03 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (26.3 mg; 0.04 mmol; 5 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (115 mg; 0.76 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3 + 1% Ameisensäure) wurde DHP **343** als gelber Feststoff (125 mg; 0.27 mmol; 36%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (Petrolether/Ethylacetat 7:3 + 1% Ameisensäure)

$R_f$  = 0.17 (Petrolether/Aceton 7:3)

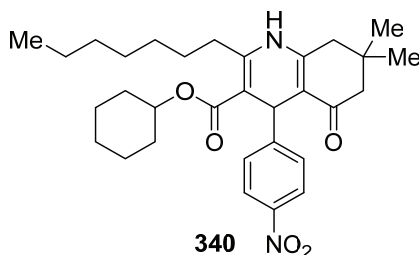
**Smp.:** 93.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.57 (s, 1H); 8.12-8.10 (d, 2H); 7.41-7.39 (d, 2H); 4.98 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.22-2.19 (d, 1H); 1.98-1.94 (d, 1H); 1.71-1.22 (m, 10H); 1.24-1.14 (d, 2H); 1.15-1.14 (d, 3H); 1.00 (s, 3H); 0.77 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 165.8; 154.8; 154.0; 150.7; 145.6; 128.5; 123.2; 101.6; 71.1; 50.0; 36.6; 32.0; 31.1; 30.8; 29.2; 27.3; 26.1; 24.8; 23.0; 22.8; 19.5; 19.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 467.2540 u; ermittelt:  $m/z$  = 467.2545 [M+H]<sup>+</sup>

**2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (340)**



Dimedon (**61**) (210 mg; 1.50 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (123 mg; 1.60 mmol; 1.07 Äquiv.), Cyclohexyl-3-oxodecanoat (**335**) (401 mg; 1.49 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (230 mg; 1.52 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden in Methanol (5 mL) gelöst und nach Synthesevorschrift C zu DHP **340** umgesetzt, welches durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (480 mg; 0.92 mmol; 62%) isoliert wurde.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 71.8 °C

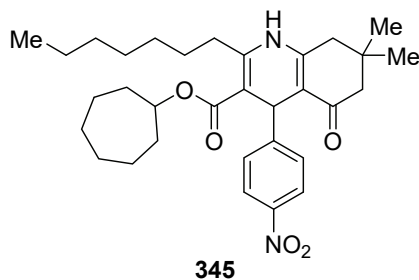
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.10-8.06 (d, 2H); 7.49-7.47 (d, 2H); 5.92 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.69-4.64 (m, 1H); 2.90-2.80 (m, 1H); 2.75-2.66 (m, 1H); 2.39-2.16 (m, 4H); 1.84-1.14 (m, 20H); 1.08 (s, 3H); 0.89-0.86 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 166.0; 154.5; 148.6; 148.5; 146.3; 129.1; 123.4; 111.2; 105.0; 72.7; 50.7; 41.4; 37.4; 32.8; 32.0; 31.9; 31.6; 29.8; 29.5; 29.3; 28.9; 27.2; 25.5; 24.0; 23.9; 22.7; 14.2.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 523.3166 u; ermittelt:  $m/z = 523.3183$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für: C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 71.24; **H** 8.10; **N** 5.36; ermittelt: **C** 71.04; **H** 8.18; **N** 5.28.

**2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (345)**



Cycloheptyl-3-oxodecanoat (**344**) (216 mg; 0.76 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (62.0 mg; 0.80 mmol; 1.05 Äquiv.), Dimedon (**61**) (112 mg; 0.80 mmol; 1.05 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (125 mg; 0.81 mmol; 1.07 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **344** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (300 mg; 0.56 mmol; 74%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.31$  (Petrolether/Aceton 4:1)

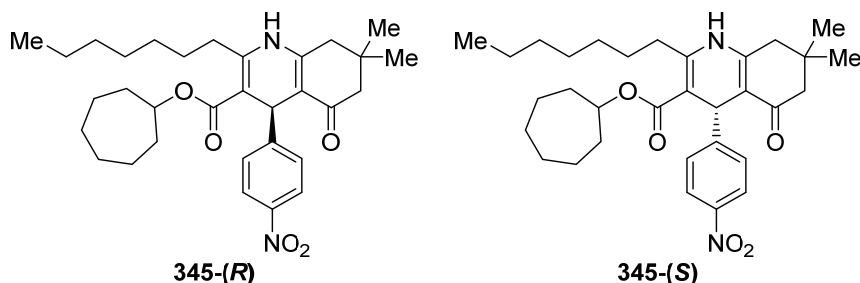
**Smp.:** 125.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.07 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 5.82 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.73 (m, 1H); 2.39-2.10 (m, 4H); 1.86 (m, 1H); 1.66-1.29 (m, 21H); 3.16 (s, 3H); 0.89 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 165.9; 154.5; 148.5; 148.4; 146.3; 129.1; 123.4; 111.2; 105.1; 75.2; 41.4; 37.4; 34.2; 33.8; 32.9; 31.9; 29.8; 29.5; 29.3; 28.9; 28.4; 27.2; 23.1; 29.9; 22.7; 14.2.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 537.3323 u; ermittelt:  $m/z = 537.3331$  [M+H]<sup>+</sup>

**(4*R*)-2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [345-(*R*)] und (4*S*)-2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [345-(*S*)]**



Die Trennung der Enantiomere **345-(*R*)** (3.4 mg; 0.1 mmol) und **345-(*S*)** (3.7 mg; 0.1 mmol) erfolgte durch chirale HPLC.

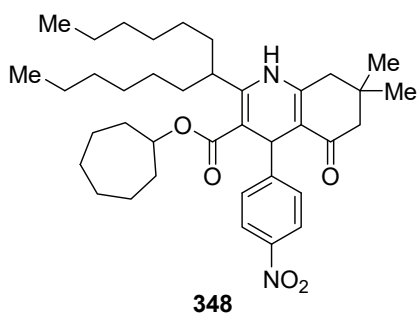
**Chirale-HPLC:** (isokratisch Hexan/Ethanol 95:5)

$t_R$  [**345-(*S*)**] = 13.2 min;  $t_R$  [**345-(*R*)**] = 16.5 min

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  [**345-(*R*)**] =  $-20.5 \pm 0.9$  ;  $c = 2.0$  g/100 mL (EtOH)

$[\alpha]_D$  [**345-(*S*)**] =  $+20.1 \pm 0.9$ ;  $c = 2.0$  g/100 mL (EtOH)

**7,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2-(tridecan-7-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (348)**



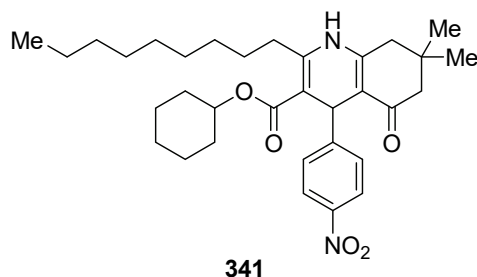
3-Amino-2-en-4-hexyldecansäurecycloheptylester (**347**) (30 mg; 0.08 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (11.5 mg; 0.08 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (112.0 mg; 0.08 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (3 mL) und Acetonitril (1 mL) gelöst und nach Synthesevariante B umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 9:1) wurde DHP **348** als gelber Feststoff (6 mg; 0.01 mmol; 12%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (Petrolether/Aceton 9:1)

**LC-MS:** berechnet für  $C_{38}H_{57}N_2O_5^+$ : 621.4 u; ermittelt:  $m/z = 621.6$  [ $M+H$ ] $^+$



**7,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-2-nonyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (341)**



$\beta$ -Ketoester **336** (305 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (81.6 mg; 1.06 mmol; 1.06 Äquiv.), Dimedon (**61**) (142 mg; 1.01 mmol; 1.01 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (151 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **341** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (239 mg; 0.43 mmol; 43%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.32$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 81.3 °C

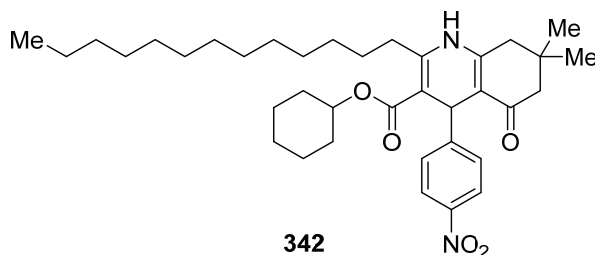
**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.09-8.05 (d, 2H); 7.50-7.46 (d, 2H); 6.00 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.82-2.70 (m, 2H); 2.40-2.09 (m, 4H); 1.80 (m, 1H); 1.65-1.20 (m, 23H); 1.07 (s, 3H); 0.88-0.85 (m, 6H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.2; 166.0; 154.5; 148.6; 148.6; 146.4; 129.1; 123.4; 111.2; 105.1; 72.7; 50.8; 41.4; 37.4; 32.8; 32.0; 31.7; 29.8; 29.7; 29.6; 29.5; 29.4; 27.2; 25.5; 24.0; 23.9; 22.8; 14.2.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3282 (w); 2924 (m); 2850 (w); 2364 (w); 1604 (w); 1493 (m); 1338 (m); 1211 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 551.3479 u; ermittelt:  $m/z = 551.3493$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**7,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2-tridecyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (342)**



Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxohexadecansäurecyclohexylester (**337**) (642 mg; 1.98 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (159 mg; 2.06 mmol; 1.04 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (303 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in Methanol (4 mL) gelöst und nach Synthesevariante C umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98:2) wurde DHP **342** als gelber Feststoff (751 mg; 1.24 mmol; 63%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.19$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98:2)

**Smp.:** 60.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08-8.05 (d, 2H); 7.49-7.46 (d, 2H); 5.16 (s, 1H); 4.67 (m, 1H); 2.85-2.70 (m, 2H); 2.39-2.10 (m, 4H); 1.84 (m, 1H); 1.70-1.49 (m, 6H); 1.44-1.12 (m, 27H); 1.08 (s, 3H); 0.88-0.85 (m, 6H).

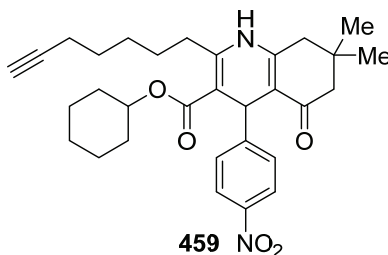
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 166.0; 154.5; 148.6; 148.5; 146.3; 129.1; 123.4; 105.0; 72.7; 50.7; 41.4; 27.4; 32.8; 32.0; 31.6; 29.8; 29.6; 29.5; 27.2; 25.5; 24.0; 23.9; 28.8; 14.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2922 (m); 2856 (m); 2359 (w); 1604 (m); 1487 (m); 1340 (m); 1211 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>55</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 607.4105 u; ermittelt:  $m/z = 607.4159$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>37</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: **C** 73.23; **H** 8.97; **N** 4.62; ermittelt: **C** 72.98; **H** 9.09; **N** 4.65.

**2-(Hept-6-in-1-yl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (459)**



3-Oxo-9-in-octansäurecyclohexylester (**458**) (109 mg; 0.41 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (57.8 mg; 0.41 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (50.0 mg; 0.65 mmol; 1.59 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (61.5 mg; 0.41 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriable B umgesetzt. DHP **459** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (61 mg; 0.12 mmol; 30%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 103.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.06 (d, 2H); 7.46 (d, 2H); 5.90 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.84 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.40-2.09 (m, 6H); 1.94 (t, 1H); 1.81-1.16 (m, 16H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

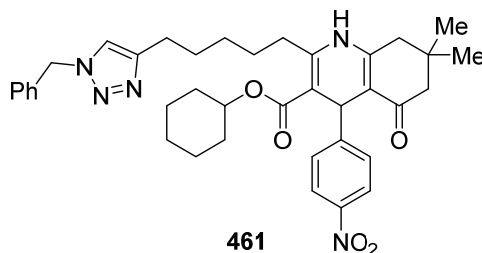
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.6; 167.2; 147.5; 144.3; 142.7; 138.0; 129.1; 114.9; 112.8; 107.0; 72.2; 50.9; 41.4; 35.8; 32.9; 32.0; 31.6; 29.5; 27.4; 25.6; 24.0; 23.8; 19.6.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3300 (w); 2940 (m); 2860 (w); 1610 (m); 1480 (m); 1350 (s); 1200 (s); 1100 (m); 831 (w); 629 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 519,2853 u; ermittelt:  $m/z = 519,2849$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$ : **C** 71.79; **H** 7.39; **N** 5.40; ermittelt: **C** 72.04; **H** 7.36; **N** 5.59.

**2-[5-(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)pentyl]-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (461)**



DHP **459** (11.0 mg; 0.02 mmol; 1.00 Äquiv.), CuI (3.5 mg; 0.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (4 µL; 0.03 mmol; 1.50 Äquiv.) und Benzylazid (**460**) (0.5 M; 50 µL; 0.03 mmol; 1.25 Äquiv.) wurden in Tetrahydrofuran (2 mL) 16 h unter Ausschluss von Licht zum Rückfluss erhitzt. DHP **461** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) als gelber Feststoff (13.0 mg; 0.02 mmol; quantitativ) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.29 (Petrolether/Aceton 3:2)

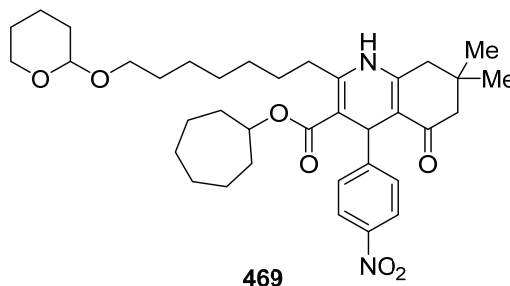
**Smp.:** 112.3 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.07-8.04 (d, 2H); 7.49-7.46 (d, 2H); 7.38-7.36 (m, 3H); 7.27-7.23 (m, 3H); 7.05 (s, 1H); 5.49 (s, 2H); 5.15 (s, 1H); 4.64 (m, 1H); 2.90-2.68 (m, 4H); 2.37-2.08 (m, 4H); 1.92 (s, 1H); 1.79-1.11 (m, 15H); 1.06 (s, 3H); 0.87 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 166.1; 154.8; 149.5; 149.3; 148.7; 146.2; 134.8; 129.3; 129.1; 128.9; 128.1; 123.4; 121.0; 110.9; 104.6; 72.5; 54.3; 50.8; 41.0; 47.4; 32.7; 32.1; 32.0; 31.6; 29.6; 28.7; 27.9; 27.1; 25.5; 24.9; 24.0; 23.9.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 652.3 u; ermittelt:  $m/z$  = 652.5 [M+H]<sup>+</sup>

**7,7-Dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-2-[7-(oxan-2-yloxy)heptyl]-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (469)**



3-Oxo-10-(tetrahydrofuran-2-yl)-decansäurecycloheptylester (**467**) (972 mg; 2.54 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (210 mg; 2.70 mmol; 1.06 Äquiv.), Dimedon (**61**) (358 mg; 2.55 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (402 mg; 2.66 mmol; 1.05 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante C in Methanol (4 mL) umgesetzt. Durch Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) wurde neben DHP **469** (826 mg; 1.30 mmol; 51%) auch der Alkohol **471** (65 mg; 0.12 mmol; 5%) als orange Feststoffe isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.63$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Smp.:** 82.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.07 (d, 2H); 7.48 (d, 2H); 5.93 (s, 1H); 5.14 (s, 1H); 4.83 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 3.86 (m, 1H); 3.74 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 2.85-2.74 (m, 2H); 2.43-2.17 (m, 4H); 1.87-1.29 (m, 28H); 1.09 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.2; 165.9; 154.5; 148.5; 148.4; 146.3; 129.2; 129.1; 123.4; 111.2; 105.1; 99.2; 75.2; 67.8; 62.8; 50.7; 41.4; 37.4; 34.2; 33.8; 32.9; 32.8; 31.0; 29.8; 29.7; 29.5; 29.4; 28.8; 28.4; 27.2; 27.1; 26.3; 25.6; 23.1.

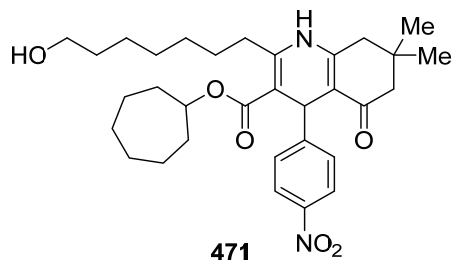
**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_7^+$ : 637.3847 u; ermittelt:  $m/z = 637.3848$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{NaO}_7^+$ : 659.3667 u; ermittelt:  $m/z = 659.3666$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2923 (w); 2360 (w); 1593 (w); 1489 (w); 1342 (w); 1211 (w).

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_7$ : C 69.78; H 8.23; N 4.40; ermittelt: C 69.64; H 8.19; N 4.56.

**2-(7-Hydroxyheptyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (471)**



DHP **469** (404 mg; 0.63 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH (10 mL) und 1 M HCl (2 mL; 2.00 mmol; 3.17 Äquiv.) gelöst und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (pH 7) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und durch Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) gereinigt. DHP **471** wurde als gelber Feststoff (318 mg; 0.57 mmol; 91%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**Smp.:** 76.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 5.14 (s, 1H); 4.82 (m, 1H); 3.61 (t, 2H); 2.86-2.67 (m, 2H); 2.39-2.08 (m, 5H); 1.87 (m, 1H); 1.62-1.33 (m, 21H); 1.05 (s, 3H); 0.86 (s, 3H).

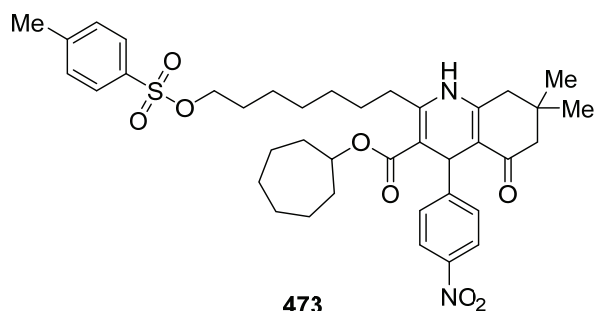
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 165.9; 154.7; 149.5; 149.1; 146.0; 128.9; 123.2; 110.5; 104.5; 75.0; 62.5; 50.5; 40.7; 37.2; 33.9; 33.6; 32.5; 32.3; 29.3; 28.8; 28.2; 28.1; 25.4; 22.8; 22.7.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> = 553.3274 u; ermittelt:  $m/z$  = 553.3267 [M+H]<sup>+</sup>

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2931 (w); 2854 (w); 1605 (m); 1487 (m); 1340 (m); 1217 (m); 829 (w).

**EA:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 69.54; H 8.02; N 5.07; ermittelt: C 69.79; H 8.12; N 5.02.

**7,7-Dimethyl-2-{7-[(4-methylbenzensulfonyl)oxy]heptyl}-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (473)**



DHP **471** (490 mg; 0.89 mmol; 1.00 Äquiv.) und Et<sub>3</sub>N (124 µL; 0.89 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Dichlormethan (30 mL) gelöst und bei Eisbadkühlung Tosylchlorid (174 mg; 0.91 mmol; 1.02 Äquiv.) sowie 4-Dimethylaminopyridin (13.5 mg; 0.11 mmol; 12 mol%) zugegeben und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. DHP **473** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (356 mg; 0.50 mmol; 57%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 81.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.50 (d, 2H); 7.38 (d, 2H); 6.47 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.83 (m, 1H); 4.04 (t, 2H); 2.81 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.34-2.08 (m, 4H); 1.82 (m, 1H); 1.74-1.26 (m, 21H); 1.05 (s, 3H); 0.86 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 165.8; 154.6; 149.0; 148.9; 146.1; 144.9; 132.9; 129.9; 128.9; 127.7; 123.2; 110.7; 104.6; 74.9; 70.7; 50.6; 40.8; 37.2; 34.0; 33.6; 32.6; 32.4; 29.4; 29.2; 28.6; 28.2; 26.8; 24.9; 22.9; 22.7; 21.6.

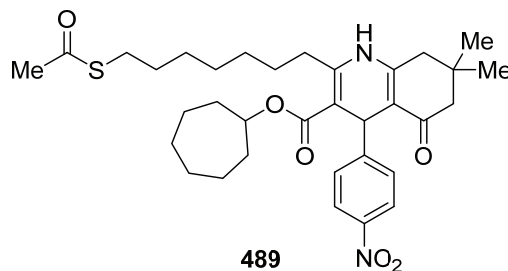
**HR-MS:** berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sup>+</sup>: 707.3361 u; ermittelt:  $m/z = 707.3374$  [M+H]<sup>+</sup>

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3286 (w); 2931 (m); 2854 (w); 1689 (m); 1599 (m); 1489 (m); 1342 (m); 1176 (m); 926 (w); 808 (w); 661 (m); 552 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S: **C** 66,27; **H** 7.13; **N** 3.96; **S** 4.54

ermittelt: **C** 66.29; **H** 7.17; **N** 3.93; **S** 4.40

**2-[7-(Acetylsulfanyl)heptyl]-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (489)**



Eine Lösung aus Kaliumthioacetat (13.3 mg; 0.12 mmol; 2.40 Äquiv.) in DMF (5 mL) wurde zu einer Lösung von DHP **473** (33.7 mg; 0.05 mmol; 1.00 Äquiv.) in DMF (5 mL) zugetropft. Nach 3.5 h bei Raumtemperatur wurde Wasser (20 mL) zugegeben und mit EtOAc extrahiert (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **489** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 9:1) als gelber Feststoff (38 mg; 0.06 mmol; 50%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.07 (Petrolether/Aceton 9:1);  $R_f$  = 0.28 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 145.5 °C

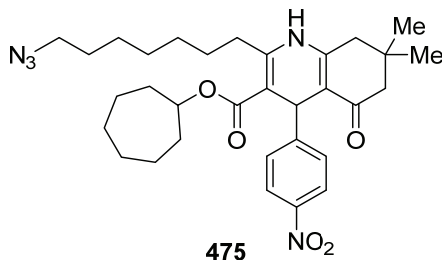
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.94 (d, 2H); 7.37 (d, 2H); 6.26 (s, 1H); 5.04 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 2.83 (d, 2H); 2.75 (t, 2H); 2.73 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.14 (m, 4H); 1.77 (m, 1H); 1.54-1.38 (m, 11H); 1.31-1.20 (m; 8H) 0.96 (s, 3H); 0.77 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 196.5; 195.2; 165.9; 154.5; 148.5; 146.3; 129.1; 123.4; 111.2; 105.1; 75.2; 50.7; 41.3; 37.4; 33.8; 32.8; 30.8; 29.5; 29.1; 28.8; 28.6; 28.4; 27.1; 23.1; 23.0.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 611.3149 u; ermittelt:  $m/z$  = 611.3150 [M+H]<sup>+</sup>



**2-(7-Azidoheptyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (475)**



DHP **473** (393 mg; 0.46 mmol; 1.00 Äquiv.) und NaN<sub>3</sub> (73.0 mg; 1.12 mmol; 2.43 Äquiv.) wurden in DMF (10 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Der Umsatz wurde mit Dünnschichtchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) nachvollzogen und nach 3.5 h gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 3:2) fraktioniert. DHP **475** wurde als gelber Feststoff (170 mg; 0.29 mmol; 63%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.18$  (Petrolether/Aceton 3:2)

**Smp.:** 48.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.08 (d, 2H); 7.49 (d, 2H); 6.08 (s, 1H); 5.15 (s, 1H); 4.84 (m, 1H); 3.27 (t, 2H); 2.78 (m, 2H); 2.41-2.09 (m, 4H); 1.86 (m, 2H); 1.69-1.38 (m, 21H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

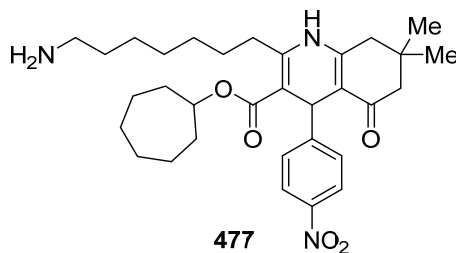
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.3; 165.9; 154.6; 148.7; 148.5; 146.3; 129.1; 123.4; 111.1; 105.1; 75.2; 41.3; 37.4; 34.2; 33.8; 32.8; 32.7; 29.6; 29.5; 29.0; 28.9; 28.7; 28.4; 28.3; 27.1; 26.7; 23.0; 22.9.

**IR:** (KBr; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3286 (m); 3209; 3076 (m); 2929 (m); 2860 (m); 2100 (m); 1687 (m); 1597 (m); 1487 (m); 1340 (m); 1217 (m); 827 (w).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 578.3337 u; ermittelt: 578.3348 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>: C 66.53; H 7.50; N 12.12; ermittelt: C 66.40; H 7.51; N 11.83.

**2-(7-Aminoheptyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (477)**



DHP **475** (172 mg; 0.30 mmol; 1.00 Äquiv.) und PPh<sub>3</sub> (163 mg; 0.62 mmol; 2.07 Äquiv.) wurden in MeCN (10 mL) und H<sub>2</sub>O (5 mL) gelöst und zum Sieden erhitzt. Nach 1 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Überstand in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) extrahiert. Nach Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Öl durch anschließende präparative HPLC fraktioniert. DHP **477** wurde als gelber Feststoff (156 mg; 0.28 mmol; 93%) erhalten.

**Präparative-HPLC:**  $t_R$  = 33-37 min (25 mL/min); Säule: C8

$t$ [min]	H <sub>2</sub> O [%]	MeCN [%]
2	90	10
30	0	100
40	0	100

**Smp.:** 80.2 °C

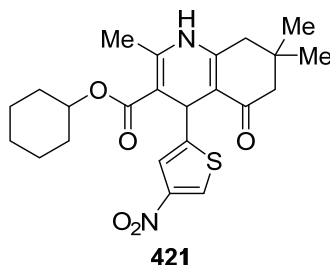
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 9.24 (s, 1H); 8.09 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 4.96 (s, 1H); 4.76 (m, 1H); 2.72 (m, 2H); 2.50-1.93 (m, 8H); 1.62-1.28 (m, 22H); 0.99 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 194.2; 165.5; 155.1; 150.0; 145.7; 128.8; 123.2; 108.8; 102.4; 73.7; 50.1; 41.6; 36.8; 33.2; 32.1; 29.1; 27.8; 26.4; 22.3.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 552.3432 u; ermittelt:  $m/z$  = 552.2427 [M+H]<sup>+</sup>

### 5.3.6. Synthese mit variierenden Aldehyden

#### 2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (**421**)



Dimedon (**61**) (93.1 mg; 0.66 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrophen-2-carboxaldehyd (**423**) (104 mg; 0.66 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (122 mg; 0.66 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (54.3 mg; 0.70 mmol; 1.06 Äquiv.) und  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (33 mg; 0.05 mmol; 8 mol%) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) wurde DHP **421** als gelber Feststoff erhalten (66.7 mg; 0.15 mmol; 23%).

**DC:**  $R_f = 0.24$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 214.1 °C

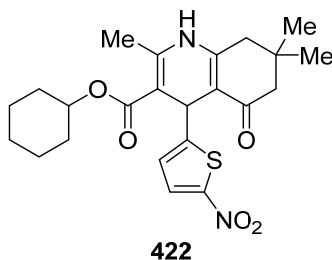
**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.04 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 6.51 (s, 1H); 5.30 (s, 1H); 4.78 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.34-2.26 (m, 4H); 1.80-1.25 (m, 10H); 1.09 (s, 3H); 1.00 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.4; 166.1; 152.8; 149.2; 147.6; 145.0; 126.1; 118.6; 110.6; 104.5; 72.8; 50.7; 41.1; 32.9; 32.3; 31.9; 31.7; 29.4; 27.4; 25.5; 23.9; 23.8; 19.6.

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : **C** 62.14; **H** 6.35; **N** 6.30; **S** 7.21

ermittelt: **C** 61.80; **H** 6.43; **N** 6.13; **S** 6.96

**2,7,7-Trimethyl-4-(5-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (422)**



Dimedon (**61**) (70 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.), 5-Nitrothiophen-2-carbaldehyd (**424**) (78 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (92 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (41 mg; 0.53 mmol; 1.06 Äquiv.) und Yb(OTf)<sub>3</sub> (25 mg; 0.04 mmol; 8 mol%) wurden gemäß Synthesevariante A umgesetzt. DHP **422** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als braunes Wachs (33 mg; 0.07 mmol; 15%) erhalten.

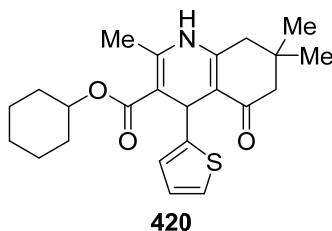
**DC:**  $R_f$  = 0.24 (Petrolether/Aceton 7:3)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.71-7.70 (d, 1H); 6.90-5.89 (d, 1H); 5.82 (s, 1H); 5.39-5.30 (d, 1H); 4.78 (m, 1H); 2.62-2.21 (m, 4H); 2.40 (s, 3H); 1.37-1.25 (m, 10H); 1.11 (s, 3H); 0.99 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.0; 166.0; 145.3; 102.6; 72.4; 35.8; 31.7; 31.6; 25.4; 23.5; 19.6.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 445.18 u; ermittelt: m/z = 445.3[M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-(thiophen-2-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (420)**



3-Amino-2-en-buttersäurecyclohexylester (**143**) (183.9 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (140.7 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) und 2-Thiophencarboxaldehyd (94 µL; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. Bei der Extraktion mit Ethylacetat (50 mL) und Wasser (20 mL) fiel DHP 420 als farbloser Feststoff aus (144 mg; 0.36 mmol, 36%). Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) konnte weiteres DHP **420** (44.0 mg; 0.11 mmol; 11%) isoliert werden. Beide Produktfraktionen wurden vereinigt ( $\Sigma$  188 mg; 0.47 mmol; 47%).

**DC:**  $R_f$  = 0.35 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

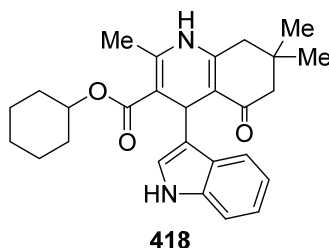
**Smp.:** 224.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.02-7.00 (m, 1H); 6.84-6.80 (m, 2H); 6.05 (s, 1H); 5.40 (s, 1H); 4.80-4.75 (m, 1H); 2.38 (s, 1H); 2.37-2.20 (m, 4H); 1.82-1.22 (m, 10H); 1.09 (s, 3H); 1.01 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.4; 166.7; 151.2; 148.3; 143.7; 126.5; 123.7; 123.1; 111.9; 106.1; 72.4; 50.8; 41.3; 32.9; 31.9; 31.6; 31.5; 29.6; 27.4; 25.6; 23.9; 23.8; 19.6.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}^+$ : 400.1941 u; ermittelt:  $m/z$  = 400.1942  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(1*H*-indol-3-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (418)**



Dimedon (**61**) (0.43 g; 3.07 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (0.56 g; 3.04 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (0.25 g; 3.24 mmol; 1.07 Äquiv.) und Indol-3-carbaldehyd (0.44 g; 3.03 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante C umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) wurde DHP **418** als gelber Feststoff (67 mg; 0.15 mmol; 5%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 182.4 °C

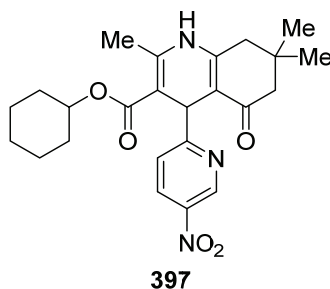
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.88 (s, 1H); 7.63-7.61 (d, 1H); 7.28-7.26 (m, 1H); 7.11-6.98 (m, 3H); 5.80 (s, 1H); 5.38 (s, 1H); 4.65 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.29-2.13 (m, 4H); 1.79-1.32 (m, 10H); 1.606 (s, 3H); 0.86 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.8; 167.2; 147.4; 142.2; 136.5; 126.5; 123.2; 121.7; 121.2; 120.1; 119.1; 111.6; 111.1; 106.2; 72.1; 50.9; 41.4; 32.8; 32.0; 31.7; 29.4; 28.8; 27.6; 25.6; 24.0; 23.9; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3217 (w); 2929 (w); 1672 (w); 1217 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 431.2329 u; ermittelt:  $m/z$  = 431.2330 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(5-nitropyridin-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (397)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (223 mg; 1.21 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (170 mg; 1.21 mmol; 1.00 Äquiv.); NH<sub>4</sub>Ac (104 mg; 1.35 mmol; 1.12 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (41.8 mg; 0.07 mmol; 6 mol%) und 5-Nitropyridin-2-carboxaldehyd (**396**) (190 mg; 1.24 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **397** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 8:2) isoliert und anschließend aus Acetonitril umkristallisiert (oranger Feststoff; 152 mg; 0.35 mmol; 29%).

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 8:2)

**Smp.:** 243.2 °C (Zersetzung)

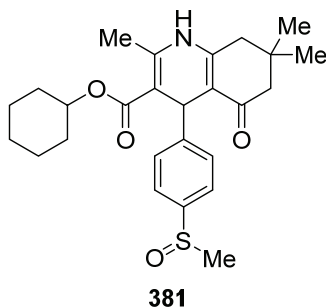
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.20-9.19 (d, 1H); 9.14 (s, 1H); 8.45-8.42 (m, 1H); 7.55-7.52 (d, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.57 (m, 1H); 2.45-2.15 (m, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.97-1.92 (m, 1H); 1.73-1.21 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 170.5; 165.8; 150.8; 146.5; 144.4; 142.5; 123.4; 107.9; 101.5; 50.1; 32.2; 31.2; 20.9; 29.1; 24.9; 23.2; 23.1; 18.5.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 440.2180 u; ermittelt:  $m/z$  = 440.2178 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: **C** 65.59; **H** 6.65; **N** 9.56; ermittelt: **C** 65.74; **H** 6.70; **N** 9.75

**4-(4-Methansulfinylphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (381)**



Die Umsetzung von Dimedon (**61**) (375 mg; 2.67 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (492 mg; 2.67 mmol; 1.01 Äquiv.), Ammoniumacetat (207 mg; 2.64 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-(Methylsulfinyl)-benzaldehyd (**380**) (450 mg; 2.68 mmol; 1.02 Äquiv.) erfolgte analog Synthesevorschrift C. Das Diastereomerengemisch von DHP **381** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (450 mg; 0.99 mmol; 37%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.27$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 72.0 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.13 (s, 1H); 7.52-7.50 (d, 2H); 7.35-7.33 (d, 2H); 4.91 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 2.67 (s, 1H); 2.43-1.96 (m, 4H); 2.31 (s, 1H); 1.73-2.22 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.3; 166.0; 150.4; 149.8; 145.6; 143.3; 128.4; 123.3; 109.5; 103.3; 70.8; 50.2; 43.0; 36.1; 32.2; 31.2; 30.8; 29.0; 26.5; 24.9; 26.5; 24.9; 23.0; 22.8; 18.4.

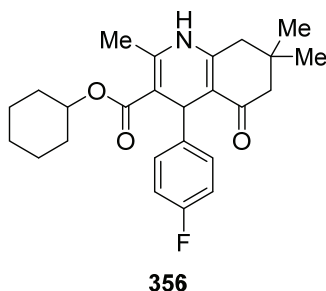
**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3261 (w); 3209 (w); 3076 (w); 2931 (w); 1689 (m); 1626 (m); 1483 (m); 1217 (m); 1036 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{S}^+$ : 456.2203 u; ermittelt:  $m/z = 456.2216$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$ : **C** 68.54; **H** 7.30; **N** 3.07; **S** 7.04;  
ermittelt: **C** 68.23; **H** 7.30; **N** 3.31; **S** 6.65



**4-(4-Fluorphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (356)**



Dimedon (**61**) (472 mg; 3.37 mmol; 1.09 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (571 mg; 3.11 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (170 mg; 0.27 mmol; 9 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (254 mg; 3.30 mmol; 1.07 Äquiv.) und 4-Fluorbenzaldehyd (383 mg; 3.08 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden analog zur Synthesevariante A umgesetzt. DHP **356** wurde als farbloser Feststoff (128 mg; 0.32 mmol; 10%) aus Acetonitril gefällt.

**DC:**  $R_f$  = 0.45 (PE / Aceton 8:2)

**Smp.:** 202.7 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.28-7.25 (m, 2H); 6.87 (dd, 2H); 5.82 (s, 1H); 5.02 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.34-2.12 (m, 4H); 1.82-1.22 (m, 10H); 1.07 (s, 3H); 0.91 (s, 3H).

**<sup>19</sup>F-NMR:** (377 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ -117.6.

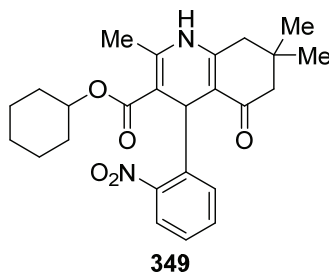
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.8; 162.6; 160.2; 147.7; 143.3; 143.3; 143.0; 129.7; 114.7; 114.5; 114.4; 106.6; 72.3; 50.8; 41.3; 36.2; 32.98; 32.0; 31.6; 29.5; 27.3; 25.6; 23.9; 23.8.

**IR:** [ATR; cm<sup>-1</sup>]:  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2948 (w); 2359 (w); 1685 (m); 1612 (m); 1479 (s); 1381 (m); 1215 (s).

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>3</sub>: **C** 72.97; **H** 7.35; **N** 3.40; **F** 4.62;  
ermittelt: **C** 72.96; **H** 7.42; **N** 3.51; **F** nicht bestimmt

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>FNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 412.2282 u; ermittelt:  $m/z$  = 412.2289 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (349)**



Die Synthese von DHP **349** erfolgte analog Synthesevariante A mit Dimedon (**61**) (994 mg; 7.09 mmol; 1.77 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (739 mg; 4.01 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (210 mg; 0.34 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (331 mg; 4.29 mmol; 1.07 Äquiv.) und 2-Nitrobenzaldehyd (**90**) (616 mg; 4.07 mmol; 1.01 Äquiv.). DHP **349** wurde durch Umkristallisation aus Acetonitril als gelber Feststoff (610 mg; 0.72 mmol; 18%) gewonnen.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (Petrolether/Aceton 3:1)

**Smp.:** 166.6 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.09 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.29 (t, 1H); 5.67 (s, 1H); 4.49 (m, 1H); 2.40-2.06 (m, 6H); 1.90-0.93 (m, 14H); 0.73 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.0; 166.1; 149.6; 147.8; 145.7; 141.9; 132.8; 130.8; 126.7; 123.6; 109.7; 103.2; 71.4; 50.0; 32.0; 31.2; 30.9; 28.8; 26.3; 24.9; 23.6; 23.4; 18.4.

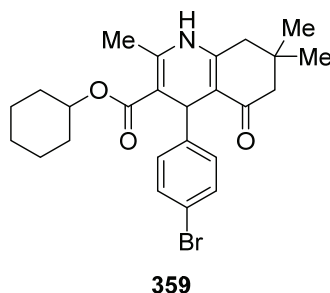
**IR:** (ATR, [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3273 (w); 2931 (m); 2862 (w); 2352 (w); 1691 (m); 1531 (m); 1483 (m); 1219 (s).

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C 68.47; H 6.90; N 6.39; ermittelt: C 68.44; H 6.85; N 6.45.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>: 439.2228 u; ermittelt:  $m/z = 439.2239$  [M+H]<sup>+</sup>

berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 461.2047 u; ermittelt:  $m/z = 461.2056$  [M+Na]<sup>+</sup>

**4-(4-Bromphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (359)**



**Synthesevariante A:**

Dimedon (**61**) (234 mg; 1.67 mmol; 1.69 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (217 mg; 1.18 mmol; 1.19 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (55.7 mg; 0.09 mmol; 9 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (103 mg; 1.33 mmol; 1.34 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (183.1 mg; 0.99 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **359** wurde durch Umkristallisation aus MeCN (10 mL) als farbloser Feststoff (94 mg; 0.20 mmol; 20%) isoliert.

**Synthesevorschrift B:**

Dimedon (**61**) (371 mg; 2.65 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (488 mg; 2.65 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (204 mg; 2.65 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (490 mg; 2.65 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (20 mL) gelöst und 30 min zum Rückfluss erhitzt. DHP **359** wurde als farbloser Feststoff durch Fällung aus Acetonitril isoliert (763 mg; 1.62 mmol; 61%).

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

**Smp.:** 222.6 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.31 (d, 2H); 7.19 (d, 2H); 5.81 (s, 1H); 5.00 (s, 1H); 4.67 (s, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.35-2.11 (m, 4H); 1.84-1.80 (m, 1H); 1.70-1.68 (s, 1H); 1.50-1.23 (m, 8H); 1.07 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.7; 147.9; 146.2; 143.5; 131.0; 130.1; 119.9; 112.1; 106.2; 72.5; 41.4; 36.5; 32.9, 32.0; 31.6; 29.5; 27.3; 25.5; 23.9; 23.8.

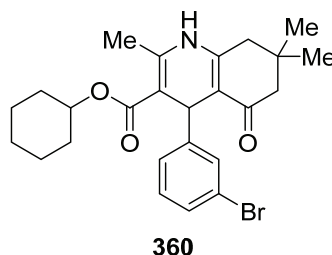
**IR:** [ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3199 (w); 3074 (w); 2937 (m); 2858 (w); 1699 (m); 1602 (m); 1481 (m); 1381 (m); 1213 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>3</sub>: **C** 63.56; **H** 6.40; **N** 2.96; **Br** 16.91;

ermittelt: **C** 63.58; **H** 6.52; **N** 2.88; Br nicht bestimmt

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 472.1482 u; ermittelt:  $m/z = 472.1492$  [M+H]<sup>+</sup>

**4-(3-Bromphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (360)**



Dimedon (**61**) (225 mg; 1.61 mmol; 1.66 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (182 mg; 0.99 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (48.4 mg; 0.08 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (114 mg; 1.48 mmol; 1.53 Äquiv.) und 3-Brombenzaldehyd (179 mg; 0.97 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Durch Umkristallisation aus MeCN wurde DHP **360** als farbloser Feststoff (71 mg; 0.15 mmol; 15%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

**Smp.:** 182.0 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.12 (s, 1H); 7.32-7.12 (m, 4H); 4.82 (s, 1H); 4.61 (m, 1H); 2.39-1.96 (m, 7H); 1.71-1.22 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.84 (s, 3H).

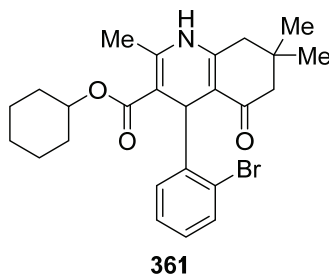
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.3; 165.9; 150.2; 149.8; 145.6; 130.6; 130.1; 128.5; 126.5; 120.9; 109.4; 103.2; 70.7; 50.1; 36.2; 31.2; 30.8; 29.1; 26.4; 25.0; 22.9; 22.7; 18.3.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 472.1 u; ermittelt:  $m/z = 472.1$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>3</sub>: **C** 63.56; **H** 6.40; **N** 2.96; **Br** 16.91;

ermittelt: **C** 63.54; **H** 6.27; **N** 3.21; **Br** nicht bestimmt

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (361)**



Dimedon (**61**) (306 mg; 2.18 mmol; 1.35 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (401 mg; 2.18 mmol; 1.35 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (104 mg; 0.23 mmol; 14 mol%), Ammoniumacetat (202 mg; 2.62 mmol; 1.63 Äquiv.) und 2-Brombenzaldehyd (298 mg; 1.61 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **361** wurde durch Kristallisation aus Acetonitril als farbloser Feststoff (416 mg; 0.88 mmol; 55%) gewonnen.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

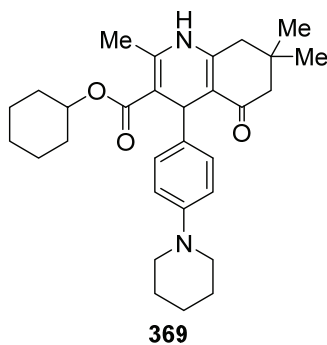
**Smp.:** 227.3 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.11 (s, 1H); 7.40-7.18 (m, 3H); 7.01-6.95 (m, 1H); 5.12 (s, 1H); 4.56-4.50 (m, 1H); 2.37-1.88 (m, 7H); 1.74-1.09 (m, 10H); 0.99 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.8; 166.3; 149.7; 146.5; 144.6; 132.4; 131.9; 127.5; 127.1; 122.3; 109.5; 103.8; 71.4; 50.3; 37.4; 31.9; 31.3; 29.1; 26.5; 24.9; 23.7; 18.4.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 472.1 u; ermittelt:  $m/z = 472.1$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (369)**



DHP **359** (47 mg; 0.10 mmol; 1.00 Äquiv.), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (7.5 mg; 0.01 mmol; 10 mol%), Piperidin (1 mL; 10.1 mmol; 101 Äquiv.) und KO<sup>t</sup>Bu (60 mg; 0.53 mmol; 5.30 Äquiv.) wurden in 1,4-Dioxan (3 mL) suspendiert und in einem Überdruckreaktionsgefäß 14 h bei 110 °C und unter *Ar*-Atmosphäre gerührt. DHP **369** wurde nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer durch Zugabe von Acetonitril gefällt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) konnte aus dem Filtrat weiteres DHP **369** als farbloser Feststoff isoliert werden. Beide Produktfraktionen wurden vereinigt (Σ 19.6 mg; 0.04 mmol; 40%).

**DC:**  $R_f$  = 0.26 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

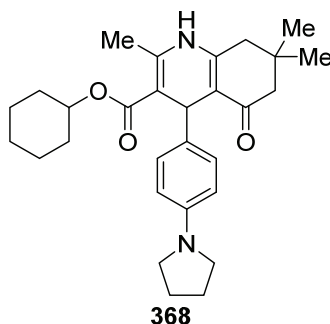
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.17-7.14 (d, 2H); 6.78-6.75 (d, 2H); 5.66 (s, 1H); 4.95 (s, 1H); 4.70-4.64 (m, 1H); 3.07-3.03 (m, 4H); 2.36 (s, 3H); 2.34-2.16 (m, 4H); 1.81-1.29 (m, 10H); 1.07 (s, 3H); 0.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 167.1; 142.7; 128.8; 116.4; 112.8; 107.0; 72.2; 51.2; 50.9; 41.4; 35.7; 32.9; 32.0; 31.6; 29.5; 27.4; 26.1; 25.6; 24.4; 23.8; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2931 (w); 1610 (w); 1485 (w); 1211 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 477.3112 u; ermittelt:  $m/z$  = 477.3112 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (368)**



DHP **359** (200 mg; 0.42 mmol; 1.0 Äquiv.), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (30 mg; 0.06 mmol; 14 mol%), KO<sup>*t*</sup>Bu (140 mg; 1.25 mmol; 3.0 Äquiv.) und Pyrrolidin (1 mL; 12.2 mmol; 29.0 Äquiv.) wurden in 1,4-Dioxan (5 mL) suspendiert und unter *Ar*-Atmosphäre in einem Hochdruckreaktionsgefäß bei 140 °C 16 h gerührt. Nach Extraktion der Lösung mit Ethylacetat (3 x 20 mL) und Wasser (20 mL) wurden die organischen Extrakte vereinigt und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **368** nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1 + 1% Ameisensäure) als gelber Feststoff (13 mg; 0.03 mmol; 7%) isoliert.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.35 (Petrolether/Ethylacetat 1:1 + 1% HCOOH)

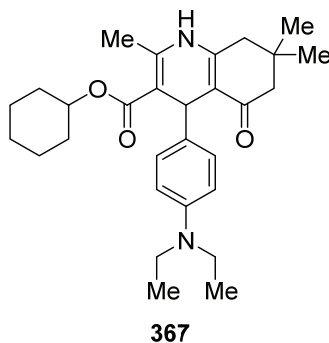
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.16-7.14 (d, 2H); 6.43-6.40 (d, 2H); 5.57 (s, 1H); 4.94 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 3.25-3.20 (t, 4H); 2.37 (s, 3H); 2.29-2.18 (m, 4H); 1.97-1.93 (q, 4H); 1.87-1.67 (m, 4H); 1.39-1.26 (m, 6H); 1.08 (s, 3H); 0.98 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.7; 167.3; 147.8; 142.7; 129.0; 112.7; 111.7; 111.0; 107.8; 72.2; 50.9; 47.7; 35.6; 32.8; 32.0; 31.7; 31.4; 29.8; 29.5; 28.4; 27.5; 25.6; 24.0; 19.6.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2925 (m); 1604 (m); 1487 (m); 1213 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 463.2955 u; ermittelt: *m/z* = 463.2961 [M+H]<sup>+</sup>

**4-[4-(Diethylamino)phenyl]-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (367)**



DHP **359** (200 mg; 0.42 mmol; 1.0 Äquiv.),  $\text{Pd}(t\text{-Bu}_3\text{P})_2$  (30 mg; 0.06 mmol; 14 mol%),  $\text{KO}t\text{Bu}$  (140 mg; 1.25 mmol; 3.0 Äquiv.) und Diethylamin (1 mL; 9.71 mmol; 23.1 Äquiv.) wurden in 1,4-Dioxan (5 mL) suspendiert und unter *Ar*-Atmosphäre in einem Hochdruckreaktionsgefäß bei 140 °C 16 h gerührt. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 20 mL) und Wasser (50 mL) wurden die organischen Extrakte vereinigt und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **367** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (9.9 mg; 0.02 mmol; 5%) isoliert.

Alternativ konnte DHP **367** über Synthesvariante B dargestellt werden. Dafür wurden 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.06 g; 5.64 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (1.04 g; 5.64 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-(*N,N*-Diethylamino)benzaldehyd (1.01 g; 5.64 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (445 mg; 5.64 mmol; 1.00 Äquiv.) in Methanol (20 mL) gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Isolierung von DHP **367** als gelber Feststoff (1.81 g; 3.90 mmol; 69%) erfolgt durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3).

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 119.1 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.91 (s, 1H); 6.94-6.91 (d, 2H); 6.47-6.44 (d, 2H); 4.70 (s, 1H); 4.62-4.59 (m, 1H); 3.26-3.19 (qart., 4H); 2.42-1.94 (m, 4H); 2.25 (s, 3H); 1.72-1.24 (m, 10H); 1.04-0.99 (m, 9H); 0.88 (s, 3H).

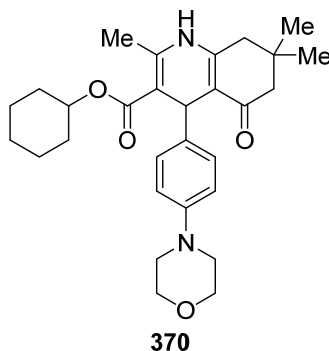
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.3; 166.5; 149.0; 145.6; 143.9; 134.9; 128.3; 111.0; 110.4; 104.7; 70.6; 50.4; 43.5; 34.5; 32.1; 31.3; 31.0; 29.1; 25.0; 23.1; 22.9; 18.3; 12.5.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 465.3112 u; ermittelt:  $m/z = 465.3114$   $[\text{M}+\text{H}]^+$



**EA:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: **C** 74.96; **H** 8.68; **N** 6.03; ermittelt: **C** 74.90; **H** 8.69; **N** 5.92.

**2,7,7-Trimethyl-4-[4-(morpholin-4-yl)phenyl]-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (370)**



DHP **359** (15.3 mg; 0.03 mmol; 1.0 Äquiv.), Pd(*t*Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (2.1 mg; 4 μmol; 14 mol%), Morpholin (13.0 mg; 0.15 mmol; 5.0 Äquiv.) sowie KO<sup>t</sup>Bu (17.4 mg; 0.16 mmol; 5.3 Äquiv.) wurden in 1,4-Dioxan (1 mL) suspendiert und unter Mikrowellenbedingungen (110 °C; 15 min) umgesetzt. Die Lösung wurde in Wasser (10 mL) und Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und dreimal extrahiert (je 20 mL Ethylacetat). Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **370** als gelber Feststoff (7 mg; 0.015 mmol; 50%) isoliert.

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.33 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 132.4 °C

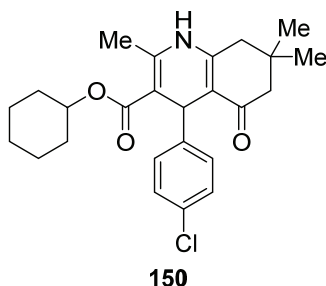
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.21-7.18 (d, 2H); 6.76-6.73 (d, 2H); 5.80 (s, 1H); 4.97 (s, 1H); 4.70-4.64 (m, 1H); 3.83-3.80 (m, 4H); 3.07-3.06 (m, 4H); 2.36 (s, 3H); 2.28-2.11 (m, 4H); 1.78-1.33 (m, 10H); 1.07 (s, 3H); 0.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 167.1; 147.6; 142.8; 139.4; 129.0; 115.5; 112.6; 106.9; 72.2; 67.1; 50.9; 49.8; 41.4; 35.8; 32.9; 32.0; 31.6; 29.8; 29.5; 27.4; 25.6; 23.9; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2935 (w); 1610 (m); 1487 (m); 1213 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 479.2904 u; ermittelt: *m/z* = 479.2905 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-chlorophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (150)**



Die Umsetzung von Dimedon (**61**) (236 mg; 1.68 mmol; 1.65 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (188 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (49.5 mg; 0.08 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (118 mg; 1.53 mmol; 1.50 Äquiv.) und 4-Chlorbenzaldehyd (**149**) (148 mg; 1.05 mmol; 1.03 Äquiv.) erfolgte nach Synthesevariante A. DHP **150** wurde als farbloser Feststoff (70.2 mg; 0.16 mmol; 16%) durch Umkristallisation aus Acetonitril erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

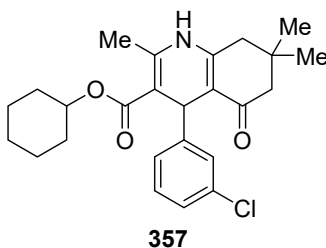
**Smp.:** 212.6 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.09 (s, 1H); 7.26-7.14 (m, 4H); 4.84 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 2.37-1.94 (m, 7H); 1.71-1.21 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.0; 149.6; 146.5; 145.4; 130.1; 129.4; 127.6; 109.7; 103.3; 70.8; 50.2; 35.6; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.4; 24.9; 23.1; 22.9; 18.3.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 428.2 u; ermittelt:  $m/z$  = 428.1 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(3-chlorophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (357)**



Dimedon (**61**) (221 mg; 1.58 mmol; 1.55 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (188 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (47.4 mg; 0.08 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc

(114 mg; 1.48 mmol; 1.45 Äquiv.) und 3-Chlorbenzaldehyd (168 mg; 1.20 mmol; 1.18 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Aus Acetonitril fiel DHP **357** als farblose Kristalle (141 mg; 0.33 mmol; 32%) aus.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

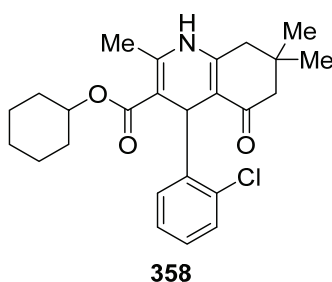
**Smp.:** 203.0 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.11 (s, 3H); 7.26-7.09 (m, 4H); 4.84 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 2.38-1.96 (m, 7H); 1.71-1.21 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.3; 165.9; 149.9; 149.7; 145.6; 132.2; 129.7; 127.6; 126.1; 125.6; 109.4; 103.1; 70.7; 50.1; 36.1; 32.2; 31.2; 30.8; 26.4; 24.9; 22.9; 22.7; 18.3.

**LC-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 428.2 u; ermittelt:  $m/z$  = 428.1 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-chlorphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (358)**



Dimedon (**61**) (246 mg; 1.72 mmol; 1.61 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (201 mg; 1.09 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (47.4 mg; 0.08 mmol; 8 mol%) NH<sub>4</sub>OAc (115 mg; 1.49 mmol; 1.39 Äquiv.) sowie 2-Chlorbenzaldehyd (151 mg; 1.07 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden gemäß Synthesevorschrift A umgesetzt. Aus Acetonitril fiel DHP **358** in farblosen Kristallen (83.6 mg; 0.20 mmol; 19%) aus.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

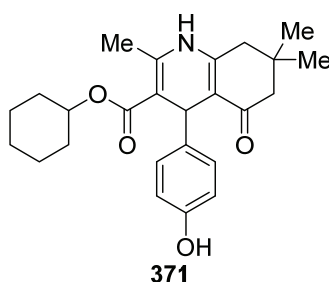
**Smp.:** 243.0 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.09 (s, 1H); 7.32-7.06 (m, 4H); 5.17 (s, 1H); 4.53 (m, 1H); 2.39-1.90 (m, 7H); 1.73-1.04 (m, 10H); 1.02 (s, 3H); 0.85 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.9; 166.2; 149.7; 144.9; 144.7; 132.0; 129.1; 127.3; 126.5; 109.2; 103.3; 71.4; 50.3; 35.2; 31.9; 31.4; 31.1; 29.1; 26.4; 24.9; 23.7; 18.3.

**LC-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClNO}_3^+$ : 428.2 u; ermittelt:  $m/z = 428.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-hydroxyphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (371)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Hydroxybenzaldehyd (244 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **360** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (244 mg; 0.60 mmol; 30%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.35$  (Petrolether/Aceton 1:1; fluoreszent)

**Smp.:** 197.8 °C

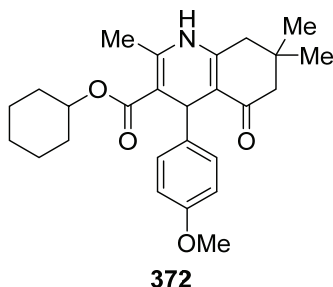
**$^1\text{H}$ -NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.00 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 6.95-6.91 (d, 2H); 6.56-6.52 (d, 2H); 4.75 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 2.36-1.99 (m, 4H); 2.27 (s, 3H); 1.70-1.26 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.84 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 166.3; 155.1; 149.0; 144.3; 138.4; 128.4; 114.3; 110.4; 70.6; 34.8; 32.1; 31.3; 30.9; 30.7; 29.1; 26.4; 24.9; 22.9; 12.3.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2929 (w); 2360 (w); 1606 (m); 1479 (m); 1205 (s).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4^+$ : 410.2326 u; ermittelt:  $m/z = 410.2326$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (372)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und Anisaldehyd (272 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **372** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (146 mg; 0.34 mmol; 17%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.35 (Petrolether/Aceton 1:1) (fluoreszent)

**Smp.:** 196.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.98 (s, 1H); 7.07-7.04 (d, 2H); 6.75-6.71 (d, 2H); 4.79 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 3.66 (s, 3H); 2.37-1.93 (m, 4H); 2.28 (s, 3H); 1.71-1.26 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.84 (s, 3H).

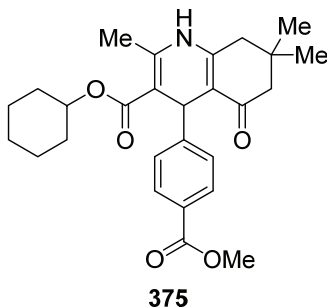
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.2; 157.2; 149.1; 144.5; 140.0; 128.4; 113.0; 110.2; 104.1; 70.6; 54.8; 50.3; 34.9; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.5; 24.9; 23.0; 22.9; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3199 (w); 2943 (m); 1674 (m); 1485 (m); 1221 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 424.2482 u; ermittelt: 424.2487 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>: **C** 73.73; **H** 7.85; **N** 3.31; ermittelt: **C** 73.41; **H** 7.77; **N** 3.16.

**2,7,7-Trimethyl-4-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (375)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und Methyl-4-formylbenzoat (328 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **375** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (368 mg; 0.81 mmol; 41%) gewonnen.

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 234.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.12 (s, 1H); 7.81-7.78 (d, 2H); 7.32-7.28 (d, 2H); 4.92 (s, 1H); 4.58 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.45-1.92 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 1.68-1.22 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.79 (s, 3H).

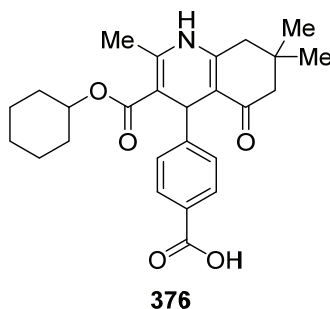
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.2; 165.9; 152.8; 149.7; 145.6; 128.8; 127.9; 127.1; 109.4; 103.0; 70.8; 51.9; 50.2; 36.4; 32.1; 31.2; 20.8; 29.1; 26.3; 24.9; 23.0; 22.8; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3298 (w); 2939 (w); 2362 (w); 1697 (m); 1491 (m); 1281 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 452.2431 u; ermittelt: 452.2427 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>: **C** 71.82; **H** 7.37; **N** 3.10; ermittelt: **C** 71.80; **H** 7.43; **N** 3.27.

**4-[2,7,7-Trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester-4-yl]benzoesäure (376)**



DHP **375** (300 mg; 0.66 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in THF (7 mL) gelöst und 1 M LiOH (800 µL; 0.8 mmol; 1.21 Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 50 °C gerührt, mit 1 M HCl angesäuert (pH 2) und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Carbonsäure **376** wurde nach Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 + 1% Ameisensäure) als gelber Feststoff (188 mg; 0.43 mmol; 65%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.39$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 + 1% HCOOH)

**Smp.:** 236.3 °C

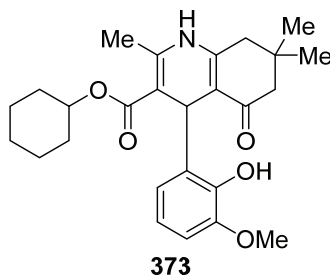
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 12.66 (s, 1H); 9.11 (s, 1H); 7.78-7.76 (d, 2H); 7.29-7.26 (d, 2H); 4.92 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 2.45-1.91 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 1.68-1.23 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 167.3; 166.0; 152.4; 149.7; 145.5; 128.9; 128.2; 127.7; 109.5; 103.1; 70.8; 50.2; 36.3; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.3; 24.9; 23.0; 22.9; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3292 (w); 2929 (w); 2357 (w); 1685 (m); 1485 (m); 1215 (s).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 438.2275 u; ermittelt:  $m/z = 438.2274$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (373)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg, 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und *o*-Vanillin (304 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **373** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als roter Feststoff (304 mg; 0.69 mmol; 35%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.26 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 240.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.33 (s, 1H); 9.27 (s, 1H); 6.67-6.65 (m, 3H); 4.94 (s, 1H); 4.54 (m, 1H); 3.69 (s, 3H); 2.36-2.05 (m, 7H); 1.59 (m, 2H); 1.38-1.07 (m, 8H); 1.01 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 197.2; 166.0; 152.5; 148.7; 144.9; 142.7; 135.1; 120.3; 119.3; 110.4; 109.3; 104.6; 70.3; 55.6; 49.5; 32.0; 30.9; 30.3; 30.1; 28.6; 26.3; 25.0; 22.4; 22.0; 18.0.

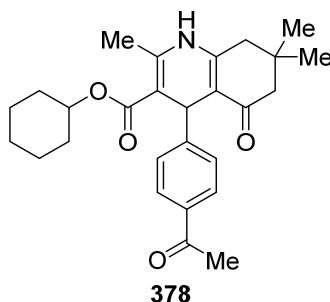
**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2941 (w); 2364 (w); 1685 (w); 1496(w); 1223 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 440.2432 u; ermittelt: 440.2433 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>: **C** 71.05; **H** 7.57; **N** 3.19; ermittelt: **C** 70.88; **H** 7.70; **N** 3.33.



**2,7,7-Trimethyl-4-(4-Acetylphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (378)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Acetylbenzaldehyd (296 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **378** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (296 mg; 0.68 mmol; 34%) gewonnen.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 227.4 °C

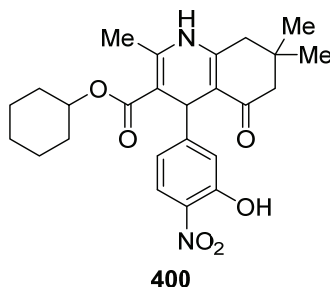
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.12 (s, 1H); 7.81-7.78 (d, 2H); 7.31-7.27 (d, 2H); 4.92 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 2.39-1.99 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 1.75-1.24 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 197.4; 194.2; 165.9; 152.7; 149.7; 145.5; 134.6; 127.9; 127.8; 109.3; 103.1; 70.8; 36.3; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.6; 26.4; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3302 (w); 2949 (w); 2362 (w); 1684 (m); 1599 (m); 1481 (m); 1211 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 436.2482 u; ermittelt:  $m/z = 436.2485$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (400)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 3-Hydroxy-4-Nitrobenzaldehyd (334 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **400** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als roter Feststoff (323 mg; 0.71 mmol; 36%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 236.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; DMSO; [ppm]): δ 10.69 (s, 1H); 9.18 (s, 1H); 7.78-7.74 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 6.80-6.77 (d, 1H); 4.86 (s, 1H); 4.61 (m, 1H); 2.45-1.96 (m, 4H); 2.32 (s, 3H); 1.69-1.25 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

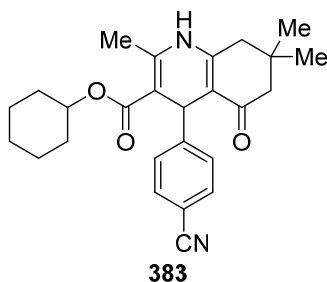
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 165.8; 155.3; 152.1; 150.0; 145.9; 134.2; 124.9; 118.9; 117.9; 108.9; 102.5; 70.9; 50.1; 36.4; 32.1; 31.2; 30.9; 29.0; 26.5; 24.9; 23.0; 22.8; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3199 (w); 2935 (w); 1674 (w); 1489 (w); 1219 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 455.2177 u; ermittelt: 455.2180 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 66.06; H 6.65; N 6.16; ermittelt: C 65.79; H 6.64; N 6.22.

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-cyanophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (383)<sup>[76]</sup>**



Dimedon (**61**) (2.33 g; 16.6 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (3.03 g; 16.4 mmol; 1.00 Äquiv.), Ammoniumacetat (1.28 g; 16.6 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (816 mg; 1.32 mmol; 8 mol%) und 4-Cyanobenzaldehyd (2.18 g; 16.6 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **383** wurde aus Acetonitril gefällt und als farbloser Feststoff (4.36 g; 10.4 mmol; 63%) erhalten.

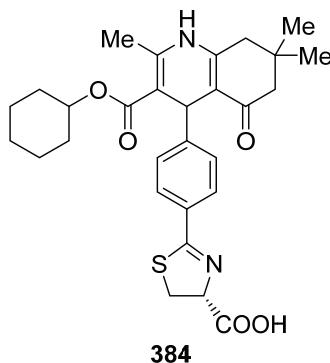
**DC:**  $R_f$  = 0.46 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 235 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR<sup>[76]</sup>:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.51-7.42 (m, 4H); 6.53 (s, 1H); 5.09 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 2.36-2.09 (m, 4H); 1.82-1.20 (m, 10H); 1.06 (s, 3H); 0.88 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR<sup>[76]</sup>:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 166.5; 152.6; 149.0; 144.4; 131.9; 129.1; 119.5; 111.1; 109.5; 105.3; 72.5; 50.7; 41.0; 37.5; 32.8; 31.9; 31.6; 29.4; 27.2; 25.4; 23.8; 23.7; 19.5.

**(4*R*)-2-(4-{3-[(Cyclohexyloxy)carbonyl]-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-4-yl}phenyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-carbonsäure (384)**<sup>[254]</sup>



DHP **383** (500 mg; 1.18 mmol; 1.00 Äquiv.), L-Cystein (288 mg; 2.35 mmol; 1.99 Äquiv.) und NaHCO<sub>3</sub> (433 mg; 5.17 mmol; 4.28 Äquiv.) wurden in Ethanol (25 mL) suspendiert und bei 80 °C 16 h zum Rückfluss erhitzt. Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in EtOAc (20 mL) gelöst, mit verdünnter HCl (10 mL; pH 2) gewaschen und wässrig extrahiert (30 mL). Die organische Lösung wurde mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Säulenchromatografie (1. Petrolether/Aceton 1:1; 2. 100% Aceton + 1% HCOOH) wurde DHP **384** als gelber Feststoff (610 mg; 1.17 mmol; quantitativ) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.08 (Petrolether/Aceton 1:1);  $R_f$  = 0.28 (100% Aceton + 1% HCOOH)

**Smp.:** 170.7 °C (Zersetzung)

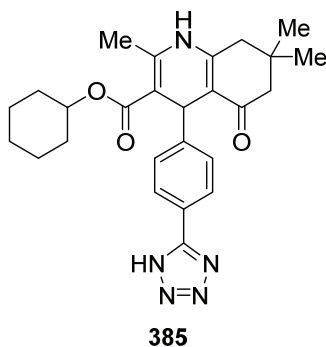
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 12.96 (s, 1H); 9.14 (s, 1H); 7.63-7.61 (d, 2H); 7.28-7.25 (d, 2H); 5.20 (t, 1H); 4.90 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 3.67-3.51 (m, 2H); 2.44-2.12 (m, 3H); 2.31 (s, 3H); 1.98-1.93 (m, 1H); 1.71-1.14 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.80 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 171.9; 168.1; 166.0; 151.4; 149.7; 145.6; 145.5; 129.9; 128.0; 127.7; 109.5; 103.1; 78.3; 70.9; 50.2; 36.3; 34.8; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.3; 24.9; 23.1; 22.9; 18.4.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3276 (w); 2935 (w); 2860 (w); 2362 (w); 1691 (m); 1485 (m); 1221 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: **C** 66.64; **H** 6.56; **N** 5.36; **S** 6.13  
ermittelt: **C** 66.33; **H** 6.56; **N** 5.45; **S** 5.99

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-[4-(1*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (385)**



DHP **383** (1.01 g; 2.41 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Toluol (10 mL) suspendiert und Trimethylsilylazid (560 mg; 4.86 mmol; 2.02 Äquiv.) langsam zugetropft. Nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur wurde Dibutylzinnoxid (60.4 mg; 0.21 mmol; 9 mol%) zugegeben und 16 h zum Rückfluss erhitzt.<sup>[255]</sup> DHP **385** wurde nach Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) als gelbe Kristallen (313 mg; 0.75 mmol; 31%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.32 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

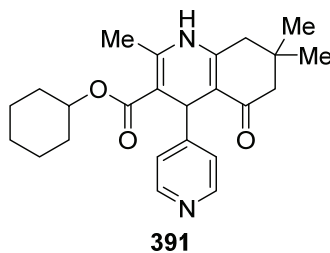
**Smp.:** 272.8 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.14 (s, 1H); 7.87-7.84 (d, 2H); 7.38-7.35 (d, 2H); 4.93 (s, 1H); 4.60 (m, 1H); 2.46-1.95 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.72-1.17 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.3; 166.0; 150.7; 149.7; 145.6; 128.5; 126.5; 121.6; 109.5; 103.1; 70.8; 50.2; 36.3; 32.1; 31.2; 30.9; 29.1; 26.4; 24.9; 23.1; 22.9; 18.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 461.2547 u; ermittelt:  $m/z$  = 462.2502 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-(pyridin-4-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (391)**<sup>[76]</sup>



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Pyridincarboxaldehyd (214 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **391** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (110 mg; 0.27 mmol; 14%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.24 (Petrolether/Aceton 1:1; fluoreszent)

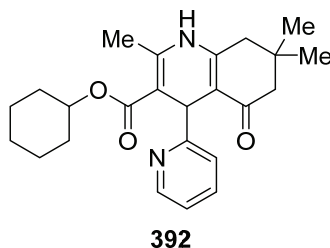
**Smp.:** 80.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[76]</sup>: (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.43-8.41 (d, 2H); 7.26-7.24 (d, 2H); 6.29 (s, 1H); 5.07 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.31-2.17 (m, 4H); 1.84-1.21 (m, 10H); 1.07 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[76]</sup>: (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.3; 166.4; 155.4; 149.5; 148.6; 144.6; 123.6; 111.1; 105.0; 72.5; 50.8; 41.3; 36.7; 32.8; 31.9; 31.5; 29.5; 27.2; 25.5; 23.9; 23.7; 19.5.

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: **C** 73.07; **H** 7.67; **N** 7.10; ermittelt: **C** 72.76; **H** 7.78; **N** 7.00.

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-(pyridin-2-yl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (392)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (189 mg; 1.03 mmol; 1.03 Äquiv.), Dimedon (**61**) (149 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (84.0 mg; 1.09 mmol; 1.09 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (49.7 mg; 0.08 mmol; 8 mol%) und Pyridin-2-carboxaldehyd (111 mg; 1.04 mmol; 1.04 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **392** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 4:1) als gelber Feststoff (186 mg; 0.47 mmol; 47%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.17 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 247.3 °C

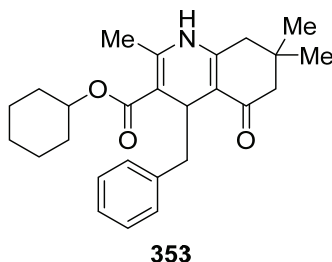
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 8.99 (s, 1H); 8.36-8.34 (d, 1H); 7.60-7.54 (m, 1H); 7.24-7.22 (d, 1H); 7.08-7.04 (m, 1H); 4.99 (s, 1H); 4.59 (m, 1H); 2.42-1.91 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 1.72-1.21 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 166.2; 164.5; 150.2; 148.8; 145.6; 135.2; 122.5; 121.1; 108.7; 102.5; 70.6; 50.3; 38.6; 32.2; 31.3; 30.9; 29.2; 26.3; 24.9; 23.1; 22.9; 18.5.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3284 (w); 2943 (w); 2359 (w); 1687 (m); 1608 (m); 1479 (s); 1219 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 395.2329 u; ermittelt:  $m/z$  = 395.2332 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-benzyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (353)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 2-Phenylacetaldehyd (240 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **353** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (96 mg; 0.24 mmol; 12%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 159.0 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.15-7.13 (m, 3H); 6.98-6.95 (m, 2H); 5.19 (s, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.33 (t, 1H); 2.70-2.68 (d, 2H); 2.27-1.99 (m, 4H); 2.14 (s, 3H); 1.88-1.73 (m, 3H); 1.55-1.25 (m, 7H); 1.08 (s, 3H); 1.04 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  194.2; 166.4; 150.9; 146.0; 138.9; 129.8; 127.1; 125.6; 108.0; 101.6; 70.4; 50.4; 40.8; 32.0; 31.7; 31.3; 31.0; 28.4; 27.7; 25.0; 23.2; 18.2.

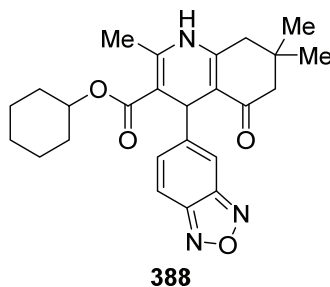
**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3288 (w); 2935 (w); 2366 (w); 1691 (m); 1603 (m); 1485 (m); 1211 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_3^+$ : 408.2533 u; ermittelt: 408.2536  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ : **C** 76.62; **H** 8.16; **N** 3.44; ermittelt: **C** 76.74; **H** 8.34; **N** 3.39.



**2,7,7-Trimethyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (388)**



Dimedon (**61**) (283 mg; 2.02 mmol; 1.51 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (371 mg; 2.01 mmol; 1.50 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (31.5 mg; 0.05 mmol; 4 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (146 mg; 1.89 mmol; 1.41 Äquiv.) und 2,1,3-Benzoxadiazol-5-carboxaldehyd (**386**) (198 mg; 1.34 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **388** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (124 mg; 0.28 mmol; 21%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.48 (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 73.2 °C

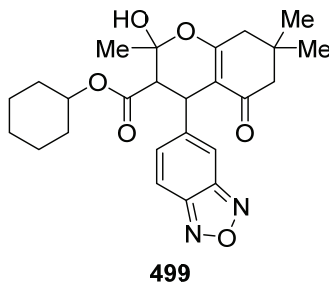
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.63-7.57 (m, 3H); 5.97 (s, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.39-2.19 (m, 4H); 1.85-1.16 (m, 10H); 1.08 (s, 3H); 0.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.4; 165.7; 151.3; 150.6; 149.1; 148.1; 146.8; 134.9; 115.3; 111.4; 108.3; 101.8; 71.0; 50.1; 37.1; 32.1; 31.1; 20.8; 20.7; 28.9; 26.4; 24.8; 23.0; 22.8; 18.4.

**IR:** [(ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2935 (w); 2860 (w); 1695 (w); 1599 (w); 1481 (w); 1217 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 436.2231 u; ermittelt:  $m/z$  = 436.2239 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-2-hydroxy-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-1-benzopyran-3-carbonsäurecyclohexylester (499)**



Dihdropyran **499** wurde als weiteres Reaktionsprodukt bei der Synthese von DHP **388** erhalten. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) wurde das Gemisch der Diastereomere als gelber Feststoff (476 mg; 1.04 mmol; 78%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 225.6 °C

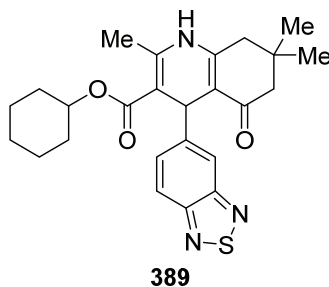
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.23-9.22 (m, 1H); 8.11 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.45-7.39 (m, 2H); 5.00-4.94 (s, s, 1H); 4.64-4.48 (m, 2H); 3.49-3.46 (m, 1H); 2.45-2.11 (m, 6H); 1.99-1.08 (m, 10H); 1.00 (s, 3H); 0.80-0.79 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.3; 165.8; 155.0; 154.9; 150.1; 146.2; 145.6; 128.8; 128.7; 123.2; 123.1; 109.0; 102.5; 70.9; 68.8; 50.1; 36.7; 32.1; 29.0; 28.0; 26.4; 18.5; 18.4.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3496 (w); 3282 (w); 2941 (w); 1680 (w); 1473 (w); 1224 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 455.2177 u; ermittelt:  $m/z = 455.2175$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (389)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 2,1,3-Benzothiadiazol-5-carbaldehyd (**387**) (328 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **389** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (150 mg; 0.33 mmol; 17%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 217.5 °C

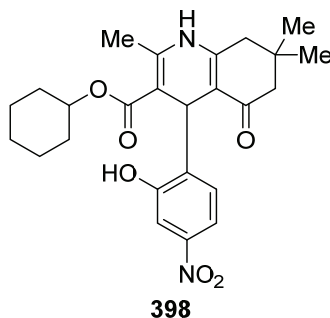
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.79 (m, 3H); 6.04 (s, 1H); 5.21 (s, 1H); 4.66 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.32-2.17 (m, 4H); 1.86-1.80 (m, 1H); 1.71-1.65 (m, 2H); 1.45-1.22 (m, 7H); 1.97 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.5; 155.5; 154.2; 149.5; 148.3; 144.0; 132.6; 120.3; 119.3; 111.9; 105.9; 72.6; 50.8; 41.4; 37.3; 32.9; 32.0; 31.6; 29.4; 27.4; 25.4; 23.9; 23.8; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3280 (w); 2931 (w); 1687 (m); 1626 (m); 1487 (m); 1217 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup>: 452.2002 u; ermittelt:  $m/z$  = 452.2012 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-hydroxy-4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (398)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 2-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd (330 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **398** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) als gelber Feststoff (157 mg; 0.35 mmol; 17%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.37 (Petrolether/Aceton 7:3)

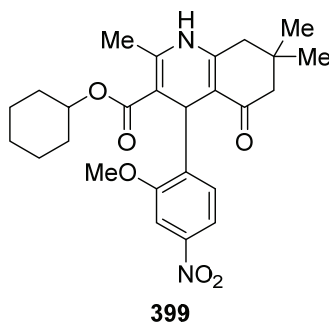
**Smp.:** 190.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.6 (s, 1H); 8.00-7.95 (m, 1H); 7.86-7.85 (d, 2H); 6.96-6.93 (d, 2H); 6.60 (s, 1H); 5.09 (s, 1H); 4.64 (m, 1H); 2.53 (s, 3H); 2.36-1.95 (m, 4H); 1.68 (m, 2H); 1.37-1.21 (m, 8H); 1.10 (s, 3H); 0.91 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 198.7; 165.9; 160.5; 152.0; 144.8; 141.4; 134.9; 124.9; 118.6; 110.5; 106.1; 72.5; 49.9; 41.4; 32.9; 31.5; 31.0; 30.5; 29.0; 27.4; 25.4; 23.4; 23.1; 19.4.

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 66.06; H 6.65; N 6.16; ermittelt: C 66.20; H 6.64; N 6.15.

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (399)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (164 mg; 2.13 mmol; 1.07 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (362 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **399** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 7:3) als gelber Feststoff (723 mg; 1.54 mmol; 77%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.10 (Petrolether/Aceton 4:1)

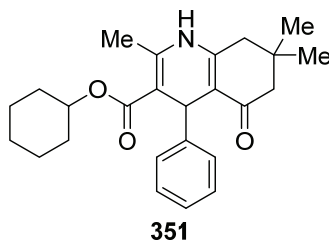
**Smp.:** 117.5 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.19 (s, 1H); 8.03-8.00 (d, 1H); 6.85-6.81 (d, 1H); 6.49 (s, 1H); 5.32 (s, 1H); 4.61 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 2.37-2.10 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.83-1.19 (m, 10H); 1.05 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 166.9; 162.4; 149.5; 144.2; 141.1; 136.1; 127.1; 123.9; 110.4; 110.3; 104.7; 72.6; 56.1; 50.8; 41.2; 33.7; 32.7; 32.1; 31.7; 29.5; 26.9; 25.5; 24.2; 19.4.

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 66.65; H 6.88; N 5.98; ermittelt: C 66.24; H 7.20; N 5.56.

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-4-phenyl-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (351)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (382 mg; 2.07 mmol; 1.02 Äquiv.), Dimedon (**61**) (284 mg; 2.03 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (163 mg; 2.12 mmol; 1.04 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (99.3 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und Benzaldehyd (222 mg; 2.09 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt und DHP **351** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (160 mg; 0.41 mmol; 20%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.23 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

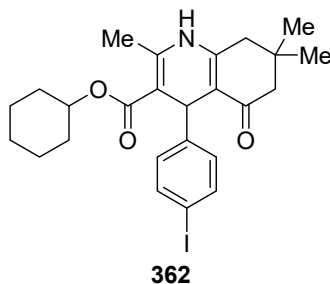
**Smp.:** 218.2 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.52-8.31 (m, 2H); 7.33-7.28 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.80-4.50 (m, 1H); 2.46-2.07 (m, 7H); 1.89-1.74 (m, 1H); 1.69 (d, 1H); 1.60-1.33 (m, 5H); 1.32-1.18 (m, 4H); 1.07 (s, 3H); 0.90 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.5; 166.5; 149.7; 147.9; 145.2; 127.9; 127.8; 125.9; 110.3; 104.1; 70.9; 50.5; 36.2; 32.4; 31.5; 31.2; 29.4; 26.7; 25.2; 23.3; 23.1; 18.6.

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>: **C** 76.30; **H** 7.94; **N** 3.56; ermittelt: **C** 76.30; **H** 7.79; **N** 3.74

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-iodphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (362)**



**Synthesevariante A:**

Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.); 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (369 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (163 mg; 2.12 mmol; 1.06 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (99.7 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Iodbenzaldehyd (469 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden entsprechend Synthesevariante A umgesetzt. DHP **362** wurde aus Acetonitril gefällt und das Filtrat säulenchromatographisch fraktioniert (Petrolether/Aceton 4:1). DHP **362** wurde als gelber Feststoff (304 mg; 0.59 mmol; 29%) erhalten.

**Synthesevariante C:**

Dimedon (**61**) (1.41 g; 10.1 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (1.83 g; 9.93 mmol; 1.00 Äquiv.); Ammoniumacetat (0.78 g; 10.1 mmol; 1.01 Äquiv.) und 4-Iodbenzaldehyd (2.33 g; 10.0 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in MeOH (7 mL) nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **362** wurde durch Fällung aus Acetonitril (3 x 10 mL) und anschließende Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) des Filtrats als gelber Feststoff isoliert (4.23 g; 8.14 mmol; 82%).

**DC:**  $R_f$  = 0.19 (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp:** 224.3 °C

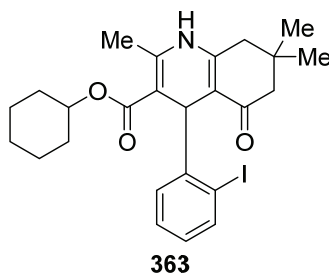
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.07 (s, 1H); 7.57-7.50 (d, 2H); 7.00-6.92 (d, 2H); 4.79 (s, 1H); 4.58 (m, 1H); 2.44-1.91 (m, 7H); 1.79-1.13 (m, 10H); 0.99 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]) δ 194.7; 166.4; 150.0; 147.8; 145.8; 136.9; 130.5; 110.1; 103.7; 91.9; 71.3; 50.7; 36.2; 32.6; 31.7; 31.4; 29.5; 26.9; 25.4; 23.5; 23.4; 18.8.

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>INO<sub>3</sub>: **C** 57.81; **H** 5.82; **N** 2.70; ermittelt: **C** 58.09; **H** 5.74; **N** 2.67.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>INO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 520.1343 u; ermittelt:  $m/z$  = 520.1343 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-iodphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (363)**



Dimedon (**61**) (140 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (187 mg; 1.01 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (80.1 mg; 1.04 mmol; 1.04 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (51.3 mg; 0.08 mmol; 8 mol%) und 2-Iodbenzaldehyd (234 mg; 1.01 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **363** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 3:2) als gelber Feststoff (255 mg; 0.49 mmol; 49%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.30$  (Petrolether/Ethylacetat 3:2)

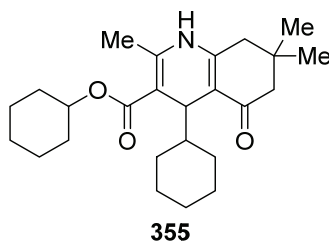
**Smp.:** 212.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.02 (s, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.23 (d, 2H); 6.88-6.71 (m, 1H); 4.93 (s, 1H); 4.67-4.46 (m, 1H); 2.46-2.18 (m, 5H); 2.11 (d, 2H); 2.04-1.81 (m, 1H); 1.76-1.42 (m, 6H); 1.34-0.94 (m, 9H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm])  $\delta$  194.6; 165.9; 155.2; 150.4; 146.2; 145.8; 129.0; 123.3; 109.2; 102.9; 73.6; 36.9; 32.3; 30.9; 30.6; 29.1; 26.9; 26.5; 24.8; 22.5; 22.2; 18.5.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>INO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 520.1343 u; ermittelt:  $m/z = 520.1346$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-cyclohexyl 5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (355)**



Dimedon (**61**) (421 mg; 3.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (556 mg; 3.02 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (255 mg; 3.31 mmol; 1.10 Äquiv.),



Ytterbiumtriflat (150 mg; 0.24 mmol; 8 mol%) und Cyclohexanal (373 mg; 3.33 mmol; 1.11 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **355** fiel aus Acetonitril als farbloser Feststoff (487 mg; 1.22 mmol; 40%) aus.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 190.2 °C (MeCN)

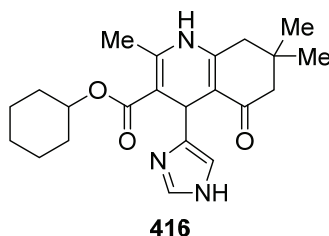
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  6.20 (s, 1H); 4.81 (m, 1H); 3.98-3.97 (d, 1H); 3.36-2.19 (m, 4H); 2.30 (s, 3H); 1.84-1.25 (m, 16H); 1.11 (s, 3H); 1.08 (s, 3H); 1.05-0.85 (m, 5H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  196.3; 168.2; 150.4; 143.8; 110.0; 104.8; 72.1; 51.2; 46.3; 41.4; 35.2; 32.5; 32.0; 31.8; 30.1; 29.6; 29.3; 27.4; 26.9; 25.6; 24.1; 19.3.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3278 (w); 2922 (m); 2856 (w); 1689 (m); 1603 (m); 1483 (m); 1215 (s).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3^+$ : 400.2846 u; ermittelt: 400.2847  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(1*H*-imidazol-4-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (416)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (377 mg; 2.05 mmol; 1.03 Äquiv.), Dimedon (**61**) (281 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (99.1 mg; 0.16 mmol; 8 mol%),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (161 mg; 2.09 mmol; 1.05 Äquiv.) und Imidazol-4-carboxaldehyd (196 mmol; 2.04 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **416** wurde durch Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5 - 100% Aceton) als gelber Feststoff (500 mg; 1.30 mmol; 65%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.01$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5);  $R_f = 0.11$  (100% Aceton)

**Smp.:** 247.2 °C

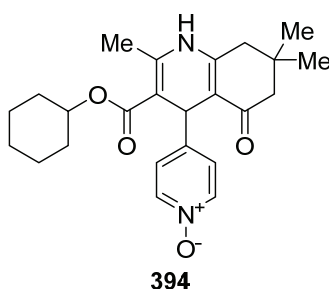
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.84 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.96 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 5.17 (s, 1H); 4.76 (m, 1H); 2.55-2.17 (m, 4H); 2.41 (s, 3H); 1.78 (m, 1H); 1.66 (m, 2H); 1.53-1.20 (m, 7H); 1.06 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  197.2; 166.9; 152.6; 147.1; 138.9; 107.9; 101.3; 72.6; 50.8; 32.9; 31.7; 28.9; 27.9; 23.8; 19.4.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  2929 (w); 1602 (w); 1485 (m); 1207 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 384.2282 u; ermittelt:  $m/z = 384.2288$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester-4-yl-pyridin-1-ium-1-olat (394)**



Nach Synthesevariante A wurden Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (104 mg; 0.17 mmol; 9 mol%), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (373 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (157 mg; 2.04 mmol; 1.02 Äquiv.) und Pyridin-N-oxid-4-carbaldehyd (246 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1 + 1%  $\text{HCOOH}$ ) wurde DHP **394** als gelber Feststoff erhalten (353 mg; 0.86 mmol; 43%).

**DC:**  $R_f = 0.13$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10:1 + 1%  $\text{HCOOH}$ )

**Smp.:** 259.7 °C (Zersetzung)

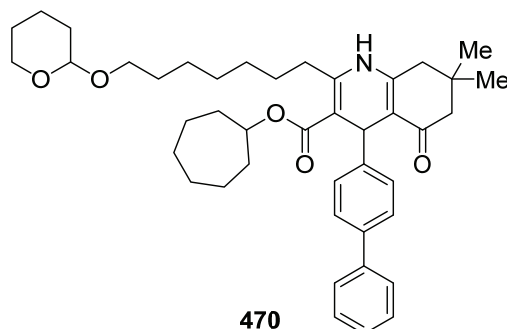
**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.04-8.02 (d, 2H); 7.45 (s, 1H); 7.30-7.27 (d, 2H); 5.07 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 2.32-2.04 (m, 4H); 1.82-1.17 (m, 10H); 1.05 (s, 3H); 0.85 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.4; 166.2; 149.5; 147.9; 145.6; 138.4; 125.9; 110.2; 103.8; 72.7; 50.7; 40.9; 36.3; 32.8; 32.0; 31.7; 29.5; 27.1; 25.4; 23.9; 23.8; 19.4.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4^+$ : 411.2278 u; ermittelt:  $m/z = 411.2282$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 5.3.7. Kombinierte Dihydropyridin-Synthese

#### 4-{{[1,1'-Biphenyl]-4-yl}-7,7-dimethyl-2-[7-(oxan-2-yloxy)heptyl]-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (470)}



Nach Synthesevariante B wurden 3-Oxodecansäure-10-(tetrahydropyran-2-yl)-cycloheptylester (**467**) (700 mg; 1.83 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (149 mg; 1.93 mmol; 1.05 Äquiv.), Dimedon (**61**) (263 mg; 1.88 mmol; 1.03 Äquiv.) und 4-Phenylbenzaldehyd (338 mg; 1.86 mmol; 1.02 Äquiv.) in MeOH (20 mL) bei 70 °C über 2 h umgesetzt. Durch anschließende Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **470** als gelber Feststoff (917 mg; 1.37 mmol; 75%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2);  $R_f = 0.33$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 74.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.55-7.27 (m, 9H); 5.87 (s, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.89-4.84 (m, 1H); 4.57-4.55 (m, 1H); 3.91-3.83 (m, 1H); 3.77-3.70 (m, 1H); 3.53-3.46 (m, 1H); 3.43-3.35 (m, 1H); 2.88-2.80 (m, 1H); 2.74-2.66 (m, 1H); 2.37-2.13 (m, 4H); 1.91-1.74 (m, 2H); 1.71-1.57 (m, 12H); 1.50-1.29 (m, 14H); 1.08 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

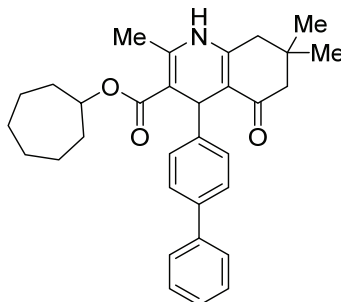
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.5; 148.0; 147.5; 146.4; 141.5; 138.7; 128.7; 128.6; 127.1; 126.9; 126.7; 112.2; 106.2; 99.2; 74.8; 67.8; 62.7; 50.9; 41.4; 36.6; 34.2; 33.7; 32.9; 32.8; 31.0; 29.8; 29.7; 29.5; 29.4; 28.7; 28.5; 27.3; 26.3; 25.6; 23.1; 23.0; 19.9.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3280 (w); 3211 (w); 2926 (m); 2856 (m); 2353 (w); 1691 (w); 1601 (m); 1483 (m); 1385 (w); 1219 (m); 694 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 668.4310 u; ermittelt:  $m/z = 668.4316$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>5</sub>: **C** 77.32; **H** 8.60; **N** 2.10; ermittelt: **C** 77.58; **H** 8.32; **N** 1.88.

**4-{{[1,1'-Biphenyl]-4-yl}-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (501)**



**501**

DHP **501** wurde als Nebenprodukt (wegen unvollständiger Alkylierung des  $\beta$ -Ketoesters **467**) aus der Synthese von **470** erhalten und durch Säulenchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) als gelber Feststoff (75 mg; 0.16 mmol; 1.2% bezogen auf einen 13.1 mmol Ansatz) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.46$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Smp.:** 217.4 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.54-7.52 (d, 2H); 7.44-7.28 (m, 7H); 6.20 (s, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.88-4.85 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 2.34-2.13 (m, 4H); 1.91-1.87 (m, 1H); 1.71-1.66 (m, 3H); 1.50-1.31 (m, 8H); 1.07 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

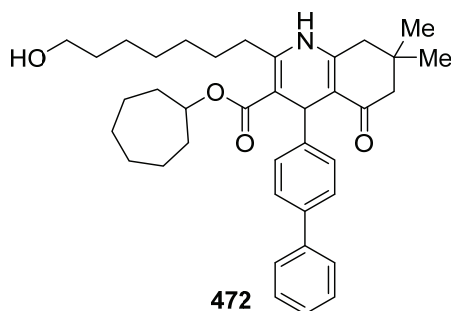
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.7; 166.9; 148.2; 146.4; 143.3; 141.4; 138.8; 128.7; 127.1; 127.0; 126.7; 112.3; 106.6; 74.9; 50.9; 41.3; 36.6; 34.2; 33.7; 32.9; 29.5; 28.5; 27.4; 23.1; 23.0; 19.6.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3279 (w); 2932 (w); 2361 (w); 1692 (m); 1607 (m); 1482 (m); 1219 (m); 700 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{NO}_3^+$ : 484.2846 u; ermittelt:  $m/z = 484.2868$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ : **C** 79.47; **H** 7.71; **N** 2.90; ermittelt: **C** 79.38; **H** 7.70; **N** 2.94.

**4-{[1,1'-Biphenyl]-4-yl}-2-(7-hydroxyheptyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (472)**



DHP **470** (4.00 g; 5.99 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in MeOH (20 mL) und 1 M HCl (10 mL; 10.0 mmol; 1.67 Äquiv.) gelöst und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Nach Neutralisation mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (pH 7) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und durch Säulenchromatografie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5) DHP **472** wurde als gelber Feststoff (3.35 g; 5.74 mmol; 96%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**Smp.:** 75.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.55-7.28 (m, 9H); 5.89 (s, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.88-4.84 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 2.88-2.82 (m, 1H); 2.72-2.66 (m, 1H); 2.36-2.14 (m, 4H); 1.91-1.86 (m, 1H); 1.69-1.39 (m, 23H); 1.08 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

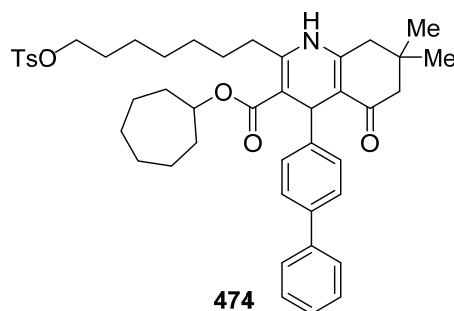
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 166.6; 148.4; 147.8; 146.4; 141.4; 138.7; 128.7; 128.6; 127.1; 126.9; 126.7; 112.0; 106.1; 74.8; 62.9; 50.9; 41.3; 36.6; 34.2; 33.7; 32.8; 32.7; 32.6; 29.6; 29.0; 28.6; 28.5; 27.3; 25.6; 23.1; 23.0.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3279 (w); 2930 (m); 2859 (w); 1607 (m); 1493 (m); 1223 (m); 694 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 584,3734 u; ermittelt:  $m/z = 584.3735$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>4</sub>: **C** 78.18; **H** 8.46; **N** 2.40; ermittelt: **C** 77.85; **H** 8.47; **N** 2.28.

**4-{[1,1'-biphenyl]-4-yl}-7,7-dimethyl-2-{7-[(4-methylbenzensulfonyl)oxy]heptyl}-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (474)**



DHP **472** (3.25 g; 5.57 mmol; 1.00 Äquiv.) und Et<sub>3</sub>N (822 µL; 5.93 mmol; 1.06 Äquiv.) wurden in Dichlormethan (180 mL) gelöst, und bei Eisbadkühlung wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.15 g; 6.03 mmol; 1.08 Äquiv.) und *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (13.5 mg; 0.11 mmol; 2 mol%) zugegeben. Nach 16 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und **474** als gelber Feststoff (2.51 g; 3.40 mmol; 61%; unvollständiger Umsatz) durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 64.7 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.80-7.77 (d, 2H); 7.55-7.52 (d, 2H); 7.44-7.28 (m, 9H); 6.14 (s, 1H); 5.09 (s, 1H); 4.87-4.82 (m, 1H); 4.03 (t, 2H); 2.86-2.79 (m, 1H); 2.72-2.63 (m, 1H); 2.44 (s, 3H); 2.39-2.11 (m, 4H); 1.86 (m, 1H); 1.65-1.34 (m, 21H); 1.06 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

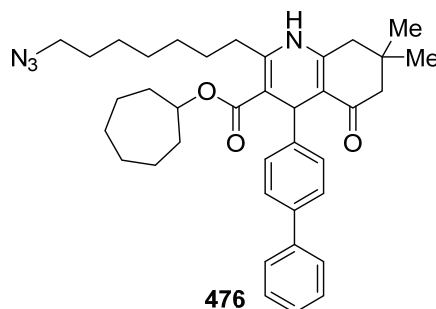
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.6; 166.6; 148.3; 147.8; 146.5; 144.9; 138.7; 133.2; 130.0; 128.7; 128.6; 127.9; 127.1; 126.9; 126.7; 112.0; 106.1; 74.8; 70.8; 50.9; 41.3; 36.6; 34.2; 33.7; 32.8; 32.6; 29.6; 29.4; 28.8; 28.5; 27.3; 25.2; 23.1; 23.0; 21.8.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3283 (w); 2930 (m); 2859 (w); 1690 (m); 1605 (m); 1483 (m); 1177 (m); 559 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>6</sub>S<sup>+</sup>: 738.2823 u; ermittelt:  $m/z = 738.3831$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>45</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>6</sub>S: C 73.24; H 7.51; N 1.90; S 4.34;  
ermittelt: C 73.35; H 7.64; N 1.87; S 4.13.

**2-(7-Azidoheptyl)-4-{[1,1'-biphenyl]-4-yl}-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (476)**



Tosylat **474** (1.30 g; 1.76 mmol; 1.00 Äquiv.) und Natriumazid (275 mg; 4.23 mmol; 2.40 Äquiv.) wurden in Dimethylformamid (10 mL) gelöst und bei Raumtemperatur unter *Ar*-Atmosphäre 4 h gerührt. Zu der Lösung wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL) und Wasser (40 mL) zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 50 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen sowie mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und DHP **476** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (1.02 g; 1.68 mmol; 95%) gewonnen.

**DC:**  $R_f$  = 0.33 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 217.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.54-7.52 (d, 2H); 7.44-7.28 (m, 7H); 5.94 (s, 1H); 5.09 (s, 1H); 4.87 (m, 1H); 3.25 (t, 2H); 2.88-2.83 (m, 1H); 2.72-2.67 (m, 1H); 2.35-2.14 (m, 4H); 1.89 (m, 1H); 1.69-1.37 (m, 21H); 1.07 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

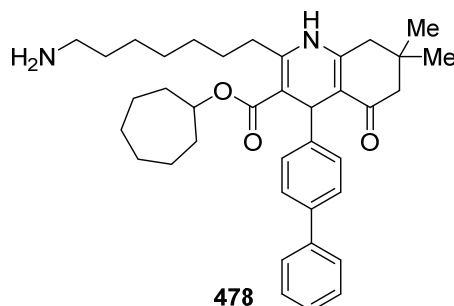
**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.5; 166.5; 148.1; 147.5; 146.4; 141.4; 138.7; 128.7; 128.6; 127.1; 126.9; 126.7; 112.1; 106.3; 74.8; 51.5; 50.9; 41.4; 36.6; 34.2; 33.7; 32.9; 32.7; 29.6; 29.1; 28.9; 28.7; 28.5; 27.3; 26.7; 23.1; 23.0.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3279 (w); 2926 (m); 2857 (w); 2093 (m); 1692 (w); 1603 (m); 1483 (m); 1215 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 484.2846 u; ermittelt:  $m/z$  = 484.2845 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>38</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C 74.97; H 7.95; N 9.20; ermittelt: C 74.90; H 7.94; N 9.15.

**2-(7-Aminoheptyl)-4-{{1,1'-biphenyl}-4-yl}-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (478)**



Azid **476** (653 mg; 1.07 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{PPh}_3$  (561 mg; 2.14 mmol; 2.00 Äquiv.) wurden in MeCN (30 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) gelöst und 16 h bei 100 °C gerührt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und über Kieselgel (50 mL) zunächst mit Ethylacetat (3 x 100 mL), dann mit Methanol mit 1% Dimethylethylamin (3 x 100 mL) gewaschen. Das methanolische Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit Ethylacetat (50 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen und extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen sowie mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und Amin **478** als gelber Feststoff (571 mg; 0.98 mmol; 91%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.01$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Smp.:** 166.8 °C

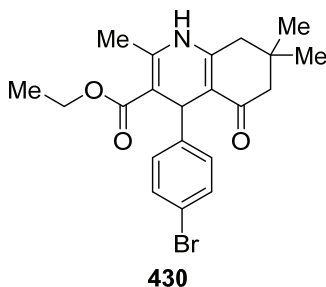
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.03 (s, 1H); 7.61-7.58 (d, 2H); 7.50-7.39 (m, 4H); 7.33-7.31 (m, 1H); 7.24-7.22 (d, 2H); 4.89 (s, 1H); 4.82-4.77 (m, 1H); 2.75-2.64 (m, 2H); 2.48-2.27 (m, 4H); 2.21-2.15 (d, 1H); 2.99-1.95 (d, 1H); 1.84-1.29 (m, 24H); 1.01 (s, 3H); 0.85 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 165.9; 149.8; 149.2; 146.9; 140.1; 137.5; 128.8; 128.1; 126.4; 126.0; 109.6; 103.5; 73.4; 41.6; 35.7; 33.5; 33.2; 32.1; 29.1; 28.9; 28.6; 27.9; 26.5; 26.4; 22.3.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_3^+$ : 583.3894 u; ermittelt:  $m/z = 583.3902$   $[\text{M}+\text{H}]^+$



**4-(4-Bromphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (430)**



Nach Synthesevariante A wurden Dimedon (**61**) (246 mg; 1.75 mmol; 1.70 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (138 mg; 1.06 mmol; 1.03 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (53.6 mg; 0.09 mmol; 9 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (102 mg; 1.32 mmol; 1.28 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (191 mg; 1.03 mmol; 1.00 Äquiv.) umgesetzt. DHP **430** wurde als farbloser Feststoff durch Kristallisation aus Acetonitril isoliert (123 mg; 0.29 mmol; 28%).

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

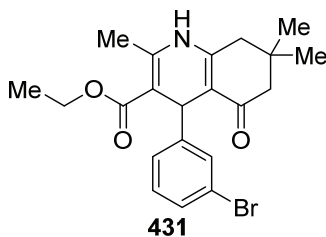
**Smp.:** 254.9 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.32-7.30 (d, 2H); 7.20-7.16 (d, 2H); 5.99 (s, 1H); 5.01 (s, 1H); 4.09-4.01 (quart., 2H); 2.37 (s, 3H); 2.30-2.11 (m, 4H); 1.21-1.16 (t, 3H); 1.07 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.7; 167.4; 148.2; 146.3; 143.8; 131.2; 130.1; 120.0; 112.1; 105.9; 60.2; 50.9; 41.3; 36.5; 33.0; 29.6; 27.4; 19.7; 14.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 418.1012 u; ermittelt:  $m/z$  = 418.1000 [M+H]<sup>+</sup>

**4-(3-Bromphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (431)**



Nach Synthesevorschrift A wurden Dimedon (**61**) (233 mg; 1.66 mmol; 1.63 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (133 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (51.6 mg;

0.08 mmol; 8 mol%), Ammoniumacetat (101 mg; 1.31 mmol; 1.28 Äquiv.) und 3-Brombenzaldehyd (190 mg; 1.03 mmol; 1.01 Äquiv.) umgesetzt. DHP **431** wurde durch Fällung aus Acetonitril als farbloser Feststoff (124.9 mg; 0.3 mmol; 30%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

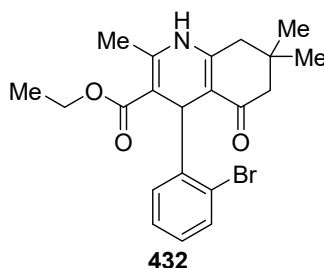
**Smp.:** 201.4 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.41-7.40 (m, 1H); 7.27-7.20 (m, 2H); 7.08-7.03 (t, 1H); 6.57 (s, 1H); 5.01 (s, 1H); 4.10-4.04 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.28-2.17 (m, 4H); 1.23-1.18 (t, 3H); 1.06 (s, 3H); 0.94 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.7; 167.3; 149.5; 149.0; 144.2; 131.2; 129.6; 129.3; 127.0; 122.2; 111.6; 105.6; 60.0; 50.8; 41.0; 36.8; 32.8; 29.5; 27.3; 19.5; 14.3.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 418.1012 u; ermittelt:  $m/z$  = 418.1029 [M+H]<sup>+</sup>

**4-(2-Bromphenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (432)**



Nach Synthesevariante A wurden Dimedon (**61**) (246 mg; 1.75 mmol; 1.72 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (133 mg; 1.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Ytterbiumtriflat (42.3 mg; 0.07 mmol; 7 mol%) und 2-Brombenzaldehyd (212 mg; 1.14 mmol; 1.12 Äquiv.) umgesetzt. DHP **432** wurde durch Fällung aus Acetonitril als farbloser Feststoff (25.8 mg; 0.06 mmol; 6%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.22 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

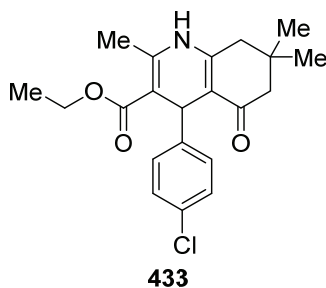
**Smp.:** 211.0 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.45-7.43 (d, 1H); 7.38-7.35 (d, 1H); 7.18-7.13 (t, 1H); 6.96-6.91 (t, 1H); 4.09-4.04 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.30-2.09 (m, 4H); 1.19-1.15 (t, 3H); 1.07 (s, 3H); 0.95 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.4; 167.5; 148.1; 146.0; 143.3; 133.2; 132.1; 127.6; 127.1; 123.5; 111.9; 106.0; 60.0; 50.8; 41.4; 38.1; 32.7; 29.4; 27.5; 19.6; 14.5.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_3^+$ : 418.1012 u; ermittelt:  $m/z = 418.1029$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-chlorphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (433)**



Dimedon (**61**) (240 mg; 1.71 mmol; 1.62 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (148 mg; 1.14 mmol; 1.09 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (43.3 mg; 0.07 mmol; 6 mol%), Ammoniumacetat (114 mg; 1.48 mmol; 1.41 Äquiv.) und 4-Chlorbenzaldehyd (**149**) (148 mg; 1.05 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **433** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (73.0 mg; 0,2 mmol; 18%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (Petrolether/Aceton 4:1) (fluoreszent)

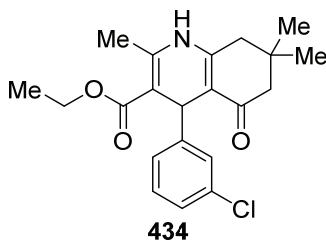
**Smp.:** 241.7 °C

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.26-7.22 (d, 2H); 7.17-7.14 (d, 2H); 5.67 (s, 1H); 5.02 (s, 1H); 4.09-4.01 (quart., 2H); 2.39 (s, 3H); 2.37-2.17 (m, 4H); 1.21-1.16 (t, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.6; 167.3; 148.1; 145.7; 143.7; 131.7; 129.6; 128.1; 112.1; 105.9; 60.0; 50.8; 41.2; 36.3; 32.9; 29.6; 27.2; 19.6; 14.3.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3^+$ : 374.1517 u; ermittelt:  $m/z = 374.1517$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(3-chlorophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (434)**



Dimedon (**61**) (257 mg; 1.83 mmol; 1.74 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (155 mg; 1.19 mmol; 1.13 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (41.1 mg; 0.07 mmol; 6 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (101 mg; 1.31 mmol; 1.25 Äquiv.) und 3-Chlorbenzaldehyd (147 mg; 1.05 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **434** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (16 mg; 0.04 mmol; 4%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.16 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

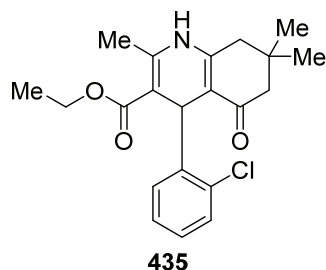
**Smp.:** 237.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.24-7.06 (m, 4H); 7.54 (s, 1H); 5.03 (s, 1H); 4.10-4.02 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.37-2.19 (m, 4H); 1.22-1.17 (t, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.95 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 167.3; 149.1; 148.0; 143.7; 133.8; 129.2; 128.3; 126.6; 112.0; 105.8; 60.1; 50.8; 41.4; 36.7; 32.9; 29.5; 27.4; 19.7; 14.3.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 374.1517 u; ermittelt:  $m/z$  = 374.1519 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(2-chlorphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureethylester (435)**



Dimedon (**61**) (258 mg; 1.84 mmol; 1.77 Äquiv.), 3-Oxobuttersäureethylester (**55**) (135 mg; 1.04 mmol; 1.00 Äquiv.), Ytterbiumtriflat (42.9 mg; 0.07 mmol; 7 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (117 mg; 1.52 mmol; 1.46 Äquiv.) und 2-Chlorbenzaldehyd (157 mg; 1.12 mmol; 1.08 Äquiv.) wurden

nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) wurde DHP **435** als farbloser Feststoff (59.1 mg; 0.16 mmol; 16%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.16 (Petrolether/Aceton 4:1; fluoreszent)

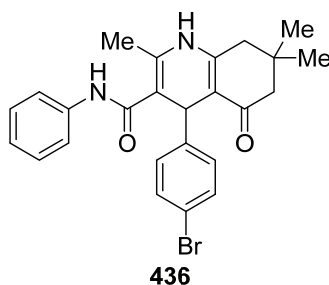
**Smp.:** 205.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.13-6.99 (m, 4H); 5.73 (s, 1H); 5.38 (s, 1H); 4.08-3.99 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.34-2.09 (m, 4H); 1.19-1.14 (t, 3H); 1.08 (s, 3H); 0.95 (s, 3H).

**EA:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub>: **C** 67.46; **H** 6.47; **N** 3.75; **Cl** 9.48;  
ermittelt: **C** 67.34; **H** 6.61; **N** 3.31; **Cl** 9.59.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 374.1517 u; ermittelt:  $m/z$  = 374.1521 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-N-phenyl-carbonsäureamid (436)**



3-Oxobuttersäurephenylamid (**299**) (356 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (160 mg; 2.08 mmol; 1.05 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (102 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (369 mg; 1.99 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in MeCN (8 mL) und MeOH (2 mL) nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **436** wurde durch Fällung aus EtOAc (10 mL) und Trocknen am Hochvakuum (10<sup>-3</sup> mbar) als farbloser Feststoff (456 mg; 0.98 mmol; 49%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

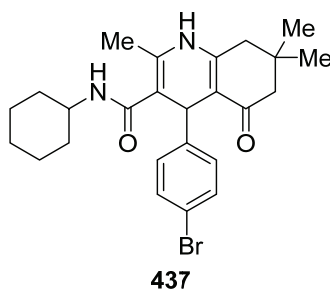
**Smp.:** 274.9 °C (EtOAc)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]) δ 9.59 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 7.12 (m, 2H); 7.05-6.86 (m, 1H); 4.95 (s, 1H); 2.46-2.23 (m, 2H); 2.23-2.09 (m, 1H); 2.09-1.84 (m, 4H); 1.03 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.64; 167.09; 150.61; 146.43; 139.29; 135.16; 130.68; 129.68; 128.43; 122.96; 119.62; 118.71; 110.43; 107.59; 50.32; 37.80; 32.05; 28.97; 26.78; 17.07.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ : 465.1172 u; ermittelt:  $m/z = 465.1177$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-*N*-cyclohexyl-carbonsäureamid (437)**



3-Oxo-*N*-buttersäurecyclohexylamid (**300**) (369 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (279 mg; 1.99 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (160 mg; 2.08 mmol; 1.05 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (99.3 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (370 mg; 2.00 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A in MeOH (2 mL) und MeCN (8 mL) umgesetzt. DHP **437** wurde durch Fällung mit Ethylacetat als farbloser Feststoff (500 mg; 1.06 mmol; 53%) gewonnen.

**DC:**  $R_f = 0.27$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

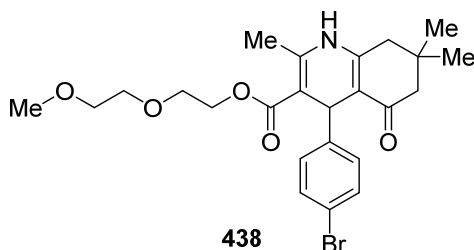
**Smp.:** 277.2 °C (EtOAc)

**$^1\text{H}$ -NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.56 (s, 1H); 7.44-7.25 (m, 3H); 7.06 (d, 2H); 4.77 (s, 1H); 3.48 (d, 1H); 2.41-2.18 (m, 2H); 2.16-2.02 (m, 1H); 2.00 – 1.82 (m, 4H); 1.68-1.39 (m, 5H); 1.25-0.93 (m, 8H); 0.88 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm])  $\delta$  193.49; 166.95; 150.82; 146.46; 133.25; 130.49; 129.73; 118.52; 110.66; 107.08; 50.32; 47.43; 37.75; 32.35; 32.22; 32.02; 28.95; 26.85; 25.21; 24.77; 16.85.

**HR-MS:** berechnet für:  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$ : 471.1642 u; ermittelt:  $m/z = 471.1655$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2-(2-methoxyethoxy)ethylester (438)**



3-Oxobuttersäure-2-(2-Methoxyethoxy)ethylester (**275**) (420 mg; 2.06 mmol; 1.04 Äquiv.), Dimedon (**61**) (278 mg; 1.98 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (155 mg; 2.01 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (100 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (375 mg; 2.03 mmol; 1.03 Äquiv.) wurden in MeCN (8 mL) und MeOH (2 mL) nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **438** wurde durch säulenchromatographische Fraktionierung (Petrolether/Aceton 3:2) als gelber Feststoff (313 mg; 0.64 mmol; 32%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.30 (Petrolether/Aceton 7:3)

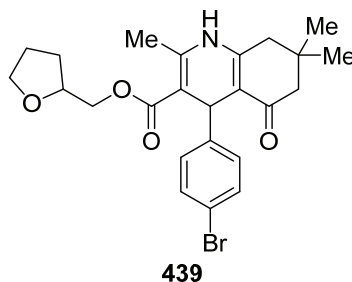
**Smp.:** 112.6 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.13 (s, 1H); 7.42-7.28 (m, 2H); 7.18-7.04 (m, 2H); 4.17-3.81 (m, 2H); 3.66 - 3.36 (m, 7H); 3.27-3.14 (m, 4H); 2.54-2.35 (m, 2 H); 2.34-2.06 (m, 5H); 2.04-1.87 (m, 1H); 1.10-0.90 (m, 3H); 0.83 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.23; 166.60; 149.63; 146.91; 145.73; 130.59; 129.78; 118.69; 109.60; 102.86; 71.25; 69.48; 68.41; 62.59; 58.06; 35.56; 32.14; 29.05; 26.48; 18.31.

**HR-MS:** berechnet für: C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>5</sub><sup>+</sup>: 492.1380 u; ermittelt:  $m/z$  = 492.1387 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-(oxolan-2-yl)methylester (439)**



3-Oxobuttersäure-(tetrahydrofuran-2-yl)methylester (**323**) (369 mg; 1.98 mmol; 1.00 Äquiv.); Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.01 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (155 mg; 2.01 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (98.9 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (371 mg; 2.01 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Nach Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 2:3) wurde DHP **439** als farbloser Feststoff (310 mg; 0.65 mmol; 33%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat 2:3)

**Smp.:** 168.9 °C

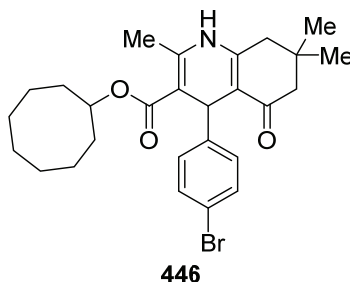
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.15 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 4.84 (d, 1H); 4.01-3.80 (m, 3H); 3.78-3.52 (m, 2H); 2.46-2.34 (m, 1H); 2.34-2.07 (m, 5H); 2.05-1.90 (m, 1H); 1.89-1.61 (m, 3H); 1.51-1.28 (m, 1H); 1.00 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.53; 166.83; 166.78; 149.85; 147.12; 147.02; 146.23; 146.16; 130.88; 129.99; 129.94; 118.98; 109.91; 102.98; 102.89; 76.22; 67.63; 65.45; 50.44; 35.81; 32.40; 29.32; 27.84; 27.67; 26.71; 25.42; 18.63.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrNO<sub>4</sub><sup>+</sup>: 474.1274 u; ermittelt:  $m/z$  = 474.1284 [M+H]<sup>+</sup>



**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclooctylester (446)**



3-Oxobuttersäurecyclooctylester (**284**) (430 mg; 2.03 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (283 mg; 2.02 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (158 mg; 2.05 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (101 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (377 mg; 2.04 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A umgesetzt. DHP **446** wurde durch Zugabe von Ethylacetat gefällt und nach Filtration als farbloser Feststoff (304 mg; 0.61 mmol; 30%) erhalten.

**DC:**  $R_f$  = 0.50 (Petrolether/Aceton 7:3)

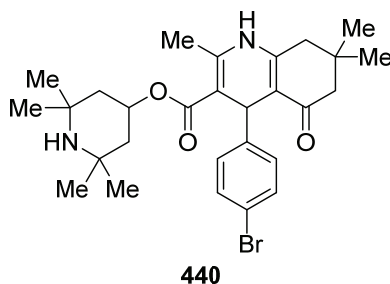
**Smp.:** 220.4 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.07 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.09 (m, 2H); 4.90-4.64 (m, 2H); 3.70-3.44 (m, 1H); 2.48-2.32 (m, 1H); 2.30-2.05 (m, 5H); 2.03-1.85 (m, 1H); 1.79-1.54 (m, 4H); 1.47 (d, 9H); 1.33 (s, 2H); 0.99 (s, 3H); 0.88-0.71 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.48; 166.17; 149.79; 147.29; 145.56; 130.77; 130.06; 118.88; 109.88; 103.62; 73.46; 50.44; 36.04; 32.37; 31.02; 30.77; 29.34; 27.06; 26.94; 26.67; 24.99; 22.60; 22.40; 18.58.

**HR-MS:** berechnet für: C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 500.1795 u; ermittelt:  $m/z$  = 500.1802 [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-4-yl-ester (440)**



3-Oxobuttersäure-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl-ester (**325**) (483 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (177 mg; 2.30 mmol; 1.15 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (103 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (389 mg; 2.10 mmol; 1.05 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante A zu DHP **440** umgesetzt. Die Isolierung erfolgte durch Fällung aus Ethylacetat als farbloser Feststoff (255 mg; 0.48 mmol; 24%).

**DC:**  $R_f = 0.01$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)

**Smp.:** 273.4 °C (Zersetzung)

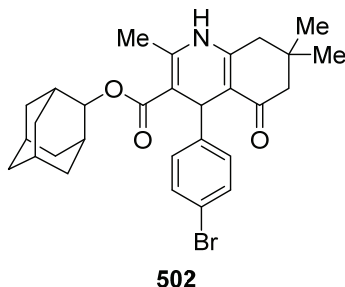
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.61 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 7.40-7.37 (d, 2H); 7.10-7.07 (d, 2H); 5.06-4.99 (m, 1H); 4.77 (s, 1H); 2.41-2.37 (d, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.19-2.13 (d, 1H); 1.98-1.93 (d, 2H); 1.78-1.70 (m, 2H); 1.61-1.38 (m, 14H); 0.99 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.3; 165.9; 149.7; 146.9; 146.6; 130.7; 129.8; 109.7; 102.3; 64.5; 56.4; 50.2; 35.6; 32.2; 29.3; 29.1; 26.4; 24.7; 18.3.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3031 (w); 2484 (w); 1599 (w); 1481 (m); 1217 (m).

**HR-MS:** berechnet für C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 529.2060 u; ermittelt:  $m/z = 529.2068$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureadamantan-2-yl-ester (502)**



3-Oxobuttersäureadamantan-1-yl-ester (**285**) (474 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (281 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (155 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (103 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (375 mg; 2.03 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriante A umgesetzt. Die Isolierung von DHP **502** erfolgte durch Fällung in Ethylacetat und anschließender Filtration als farbloser Feststoff (511 mg; 0.97 mmol; 49%).

**DC:**  $R_f = 0.16$  (Petrolether/Aceton 4:1)

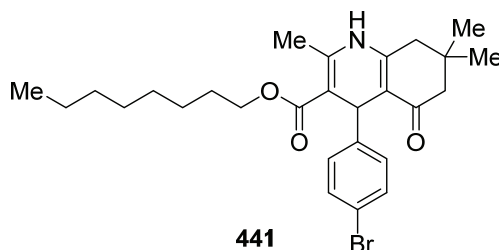
**Smp.:** 293.8 °C (EtOAc)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.93 (s, 1H); 7.39-7.37 (d, 2H); 7.11-7.09 (d, 2H); 4.76 (s, 1H); 2.36-2.08 (m, 10H); 1.97 (m, 6H); 1.59 (s, 6H); 1.00 (s, 3H); 0.83 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (100 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.0; 165.7; 149.5; 146.9; 144.3; 130.4; 129.7; 118.4; 109.4; 104.4; 78.8; 50.1; 41.0; 35.9; 35.6; 32.0; 30.0; 28.9; 26.4; 18.2.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrNO}_3^+$ : 524.1795 u; ermittelt:  $m/z = 524.1808$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäureoctylester (441)**



3-Oxobuttersäureoctylester (**273**) (432 mg; 2.02 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (155 mg; 2.01 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (99.7 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (376 mg; 2.03 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **441** wurde durch säulenchromatographische Fraktionierung (Petrolether/Ethylacetat 3:2) als farbloser Feststoff (228 mg; 0.45 mmol; 23%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (Petrolether/Ethylacetat 3:2)

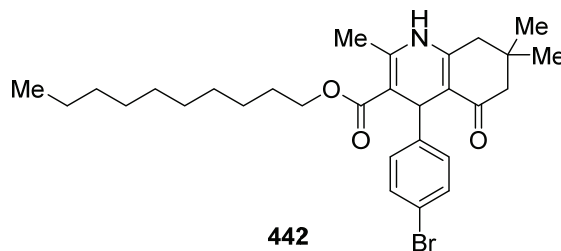
**Smp.:** 110.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.11 (s, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.09 (m, 2H); 4.82 (s, 1H); 4.12-3.74 (m, 2H); 2.47-2.34 (m, 1H); 2.34-2.06 (m, 6H); 2.04-1.83 (m, 1H); 1.46 (quin., 2H); 1.26 (d, 3H); 1.21-1.05 (m, 9H); 0.99 (s, 4H); 0.92-0.66 (m, 7H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm])  $\delta$  194.5; 166.9; 149.7; 147.2; 146.0; 130.8; 129.94; 118.9; 110.0; 103.1; 63.3; 50.4; 35.9; 32.4; 31.5; 29.3; 28.9; 28.5; 26.7; 25.8; 22.4; 18.5; 14.2.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 502.1951 u; ermittelt:  $m/z = 502.1963$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäuredecylester (442)**



3-Oxobuttersäuredecylester (**274**) (490 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (156 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (101 mg; 0.16 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (372 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A zu DHP **442** umgesetzt, das nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer als farbloser Feststoff (450 mg; 0.85 mmol; 43%) aus Acetonitril (3 x 5 mL) gefällt wurde.

**DC:**  $R_f = 0.65$  (Petrolether/Aceton 7:3)

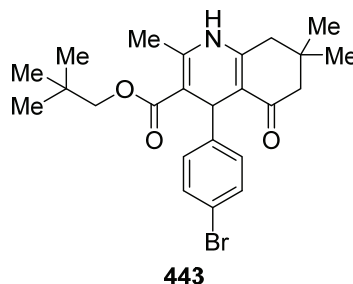
**Smp.:** 130.9 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.11 (s, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.09 (m, 2H); 4.82 (s, 1H); 4.07-3.69 (m, 2H); 2.47-2.33 (m, 1H); 2.30-2.06 (m, 5H); 2.04-1.82 (m, 1H); 1.45 (quin., 2H); 1.32-1.03 (m, 14H); 0.99 (s, 3H); 0.89-0.81 (m, 3H); 0.79 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  193.66; 166.07; 148.90; 146.35; 145.14; 129.99; 129.12; 118.10; 109.14; 102.25; 62.50; 49.61; 35.08; 31.54; 30.73; 28.48; 28.39; 28.13; 28.09; 27.67; 24.93; 25.82; 21.55; 17.71; 13.39.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 530.2264 u; ermittelt:  $m/z = 530.2269$  [M+H]<sup>+</sup>

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäure-2,2-dimethylpropylester (443)**



Die Umsetzung von 3-Oxobuttersäure-2,2-dimethylpropylester (**276**) (344 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (281 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (155 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (95.8 mg; 0.15 mmol; 8 mol%) und 4-Brombenzaldehyd (370 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) erfolgte nach Synthesevariante A. DHP **443** wurde aus Acetonitril (5 mL) als farbloser Feststoff (450 mg; 0.98 mmol; 49%) gefällt.

**DC:**  $R_f = 0.54$  (Petrolether/Aceton 7:3)

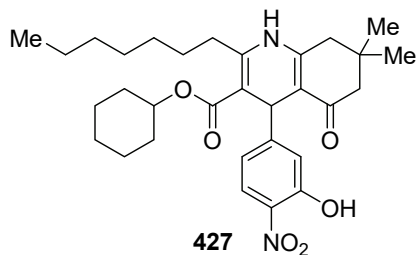
**Smp.:** 227.2 °C (MeCN)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.15 (s, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 4.89 (s, 1H); 3.62 (d, 2H); 2.45-1.83 (m, 7H); 0.98 (s, 3H); 0.88-0.49 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.26; 166.63; 149.39; 146.58; 146.16; 130.63; 129.56; 118.64; 109.76; 102.41; 72.53; 50.18; 35.34; 32.08; 30.98; 29.06; 26.23; 18.43.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 460.1482 u; ermittelt:  $m/z = 460.1486$  [M+H]<sup>+</sup>

**2-Heptyl-4-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (427)**



3-Oxododecansäurecyclohexylester (**336**) (146 mg; 0.57 mmol; 1.12 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (44.7 mg; 0.58 mmol; 1.14 Äquiv.), Dimedon (**61**) (71.2 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) und 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd (86.5 mg; 0.52 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. DHP **427** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als gelber Feststoff (152 mg; 0.28 mmol; 55%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.28 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 70.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.6 (s, 1H); 7.96-7.92 (d, 1H); 7.05-7.02 (m, 2H); 5.84 (s, 1H); 5.08 (s, 1H); 4.69 (m, 1H); 2.78 (m, 2H); 2.39-2.18 (m, 4H); 1.82 (m, 1H); 1.74-1.28 (m, 19H); 1.09 (s, 3H); 0.93-0.86 (m, 6H).

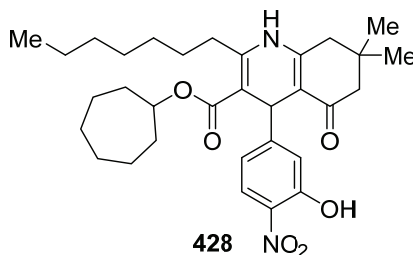
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 165.9; 158.0; 155.4; 148.7; 148.6; 132.0; 124.7; 121.2; 118.8; 110.9; 104.8; 72.8; 50.7; 37.6; 32.9; 32.0; 31.9; 31.7; 29.8; 29.5; 29.3; 28.8; 27.3; 25.5; 24.0; 23.9; 22.7; 14.2.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3280; 2927; 2856; 1616; 1473; 1209.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 539.3116 u; ermittelt: 539.3117 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: **C** 69.12; **H** 7.86; **N** 5.20; ermittelt: **C** 68.89; **H** 7.86; **N** 5.07.

**2-Heptyl-4-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)-7,7-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (428)**



3-Oxodecansäurecycloheptylester (**344**) (145 mg; 0.54 mmol; 1.06 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (40.6 mg; 0.53 mmol; 1.04 Äquiv.), Dimedon (**61**) (70.9 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) und 3-Hydroxy-4-nitrobenzaldehyd (85.7 mg; 0.51 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Syntheseveriante C umgesetzt. DHP **428** wurde durch säulenchromatographische Trennung (1. Petrolether/Aceton 7:3; 2.  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5) als gelber Feststoff (148 mg; 0.27 mmol; 53%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.54$  (Petrolether/Aceton 7:3);  $R_f = 0.62$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5)

**Smp.:** 151.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  10.56 (s, 1H); 7.96-7.91 (d, 1H); 7.05-7.02 (m, 2H); 5.84 (s, 1H); 5.07 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 2.76 (m, 2H); 2.39-2.11 (m, 4H); 1.87 (m, 1H); 1.65-1.28 (m, 21H); 1.08 (s, 3H); 0.92 (s, 3H); 0.88-0.86 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.2; 165.8; 158.1; 155.4; 148.6; 132.0; 124.7; 121.2; 118.8; 110.9; 104.8; 75.2; 50.7; 41.4; 37.6; 34.2; 33.8; 32.9; 31.9; 29.8; 29.5; 29.3; 28.8; 28.4; 27.3; 23.1; 23.0; 22.7; 14.2.

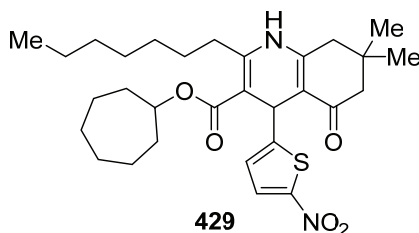
**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  3282 (w); 2924 (m); 2854 (w); 1618 (m); 1479 (m); 1217 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 553.3272 u; ermittelt: 553.3277  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ : C 69.54; H 8.02; N 5.07; ermittelt: C 69.79; H 8.01; N 4.98.



**2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(5-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (429)**



3-Oxodecansäurecycloheptylester (**344**) (113 mg; 0.44 mmol; 1.05 Äquiv.), Dimedon (**61**) (85.0 mg; 0.58 mmol; 1.38 Äquiv.), 5-Nitrothiophen-2-carbaldehyd (**424**) (66.0 mg; 0.42 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (46.0 mg; 0.60 mmol; 1.43 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante C umgesetzt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde DHP **429** als gelber Feststoff (110 mg; 0.20 mmol; 48%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.50 (Petrolether/Aceton 7:3)

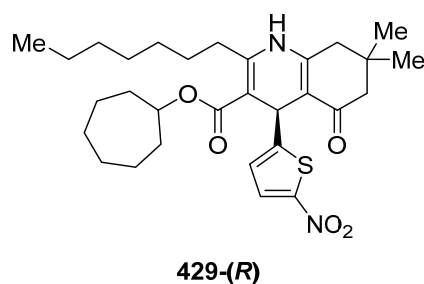
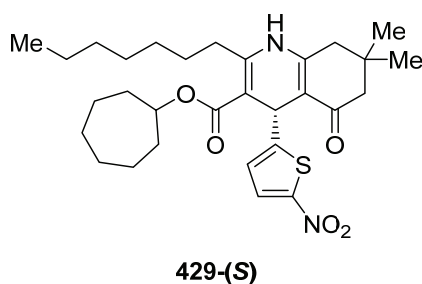
**Smp.:** 57.2 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.71-7.69 (d, 1H); 6.89-6.87 (d, 1H); 6.03 (s, 1H); 5.39 (s, 1H); 4.94 (m, 1H); 2.86 (m, 1H); 2.71 (m, 1H); 2.40-2.27 (m, 4H); 1.89 (m, 1H); 1.79-1.29 (m, 21H); 1.10 (s, 3H); 0.97 (s, 3H); 0.88 (m, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (62.9 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  195.0; 165.5; 161.0; 149.4; 148.8; 129.2; 123.8; 110.4; 104.1; 75.5; 50.7; 41.3; 34.1; 33.9; 33.1; 32.9; 31.9; 29.8; 29.5; 29.3; 28.8; 28.3; 27.3; 23.1; 23.0; 22.7; 14.2.

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : **C** 66.39; **H** 7.80; **N** 5.16; **S** 5.91;  
ermittelt: **C** 66.37; **H** 7.83; **N** 5.16; **S** 5.67

**(4*S*)-2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(5-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [429-(*S*)] und (4*R*)-2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(5-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester [429-(*R*)]**



Die Trennung der Enantiomere [429-(*S*)] und [429-(*R*)] erfolgte durch chirale HPLC mit jeweils 2.1 mg (0.1 mmol).

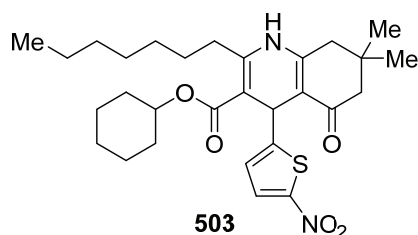
**Chirale-HPLC:** (isokratisch Hexan/Ethanol 95:5)

$t_R$  [429-(*S*)] = 12.2 min;  $t_R$  [429-(*R*)] = 16.40 min

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  [429-(*S*)] =  $+17.1 \pm 1.1$  ( $c = 2.0$  g/100 mL; EtOH)

$[\alpha]_D$  [429-(*R*)] =  $-17.1 \pm 1.4$  ( $c = 2.1$  g/100 mL; EtOH)

**2-Heptyl-7,7-dimethyl-4-(5-nitrothiophen-2-yl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (503)**



3-Oxodecansäurecyclohexylester (**335**) (138 mg; 0.51 mmol; 1.02 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (40.2 mg; 0.52 mmol; 1.04 Äquiv.), Dimedon (**61**) (70.7 mg; 0.50 mmol; 1.00 Äquiv.) und 5-Nitrothiophen-2-carbaldehyd (**424**) (80.6 mg; 0.51 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesvariante C umgesetzt. DHP **503** wurde durch Säulenchromatografie (1. Petrolether/Aceton 7:3; 2. Petrolether/Aceton 1:1) als gelber Feststoff (110 mg; 0.21 mmol; 40%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.48$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 189.4 °C

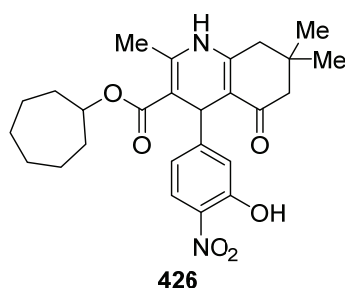
**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.71-7.69 (d, 1H); 6.89-6.88 (d, 1H); 6.13 (s, 1H); 5.40 (s, 1H); 4.78 (m, 1H); 2.91-2.82 (m, 1H); 2.74-2.62 (m, 1H); 2.40-2.18 (m, 4H); 1.86-1.25 (m, 20H); 1.09 (s, 3H); 0.97 (s, 3H); 0.88 (t, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.1; 165.6; 161.1; 149.5; 148.9; 129.2; 123.8; 110.3; 104.0; 72.9; 50.7; 33.1; 32.9; 31.9; 31.7; 29.8; 29.5; 29.3; 28.8; 27.3; 25.5; 23.9; 23.8; 22.7; 14.2.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3294 (w); 2927 (m); 2848 (m); 2360 (w); 1600 (m); 1483 (m); 1340 (m); 1211 (m).

**LC-MS:** berechnet für C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>: 529.3 u; ermittelt:  $m/z = 529.5$  [M+H]<sup>+</sup>

**4-(3-Hydroxy-4-nitrophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (426)**



Dimedon (**61**) (143 mg; 1.02 mmol; 1.01 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecycloheptylester (**283**) (200 mg; 1.01 mmol; 1.00 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (85.5 mg; 1.11 mmol; 1.10 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (32.5 mg; 0.05 mmol; 5 mol%) und 3-Hydroxy-Nitrobenzaldehyd (169 mg; 1.01 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. DHP **426** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (180 mg; 0.38 mmol; 38%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.49$  (Petrolether/Ethylacetat 1:1)

**Smp.:** 205.9 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.6 (s, 1H); 7.96-7.92 (d, 1H); 7.07-7.03 (d, 2H); 6.06 (s, 1H); 5.06 (s, 1H); 4.86 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.32-2.05 (m, 4H); 1.93-1.84 (m, 1H); 1.66-1.26 (m, 12H); 1.08 (s, 3H); 0.93 (s, 3H).

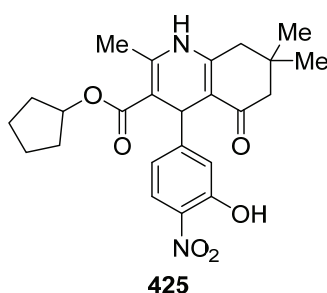
**<sup>13</sup>C-NMR:** (62.9 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.4; 166.2; 158.0; 155.4; 148.7; 144.3; 132.0; 124.6; 121.3; 118.9; 75.2; 50.7; 41.3; 37.6; 34.2; 33.8; 32.9; 29.4; 28.4; 27.3; 23.1; 23.0; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  3352 (w); 2929 (w); 1680 (m); 1477 (m); 1217 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 66.86; H 6.88; N 5.98; ermittelt: C 66.86; H 7.07; N 5.83.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 469.2333 u; ermittelt: 469.2339 [M+H]<sup>+</sup>

**4-(3-Hydroxy-4-nitrophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclopentylester (425)**



Dimedon (**61**) (140 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Cyclopentyl-3-oxobutanoat (174 mg; 1.02 mmol; 1.02 Äquiv.), NH<sub>4</sub>OAc (79 mg; 1.02 mmol; 1.02 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (62.0 mg; 0.10 mmol; 10 mol%) und 3-Hydroxy-4-nitro-benzaldehyd (170.9 mg; 1.02 mmol; 1.02 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde DHP **425** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als gelber Feststoff (291 mg; 0.66 mmol; 66%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.26 (Petrolether/Ethylacetat 1:2)

**Smp.:** 199.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 10.57 (s, 1H); 7.95-7.93 (d, 1H); 7.04-7.02 (m, 2H); 5.77 (s, 1H); 5.11-5.09 (m, 1H); 5.03 (s, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.35-2.14 (m, 4H); 1.83-1.80 (m, 1H); 1.73-1.67 (m, 3H); 1.59-1.50 (m, 3H); 1.45-1.42 (m, 1H); 1.08 (s, 3H); 0.92 (s, 3H).

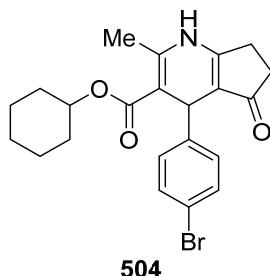
**<sup>13</sup>C-NMR:** (151 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.2; 166.6; 158.0; 155.4; 148.3; 144.3; 132.0; 123.7; 121.3; 118.8; 111.1; 105.1; 50.7; 41.4; 37.6; 32.9; 32.7; 29.4; 27.4; 23.9; 23.8; 19.7.

**IR:** (ATR; [cm<sup>-1</sup>]):  $\tilde{\nu}$  2956 (w); 1581 (m); 1373 (m); 1149 (m).

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C 65.44; H 6.41; N 6.36; ermittelt: C 65.37; H 6.40; N 6.31

**HR-MS:** berechnet für  $C_{24}H_{29}N_2O_6^+$ : 441.2020 u; ermittelt: 441.2024  $[M+H]^+$

**2-Methyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-cyclopenta[*b*]pyridin-3-carbonsäurecyclohexylester (504)**<sup>[224]</sup>



Cyclopentan-1.3-dion (**187**) (166 mg; 1.69 mmol; 1 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (307 mg; 1.67 mmol; 1 Äquiv.),  $Yb(OTf)_3$  (15.7 mg; 0.03 mmol; 2 mol%), Ammoniumacetat (128 mg; 1.66 mmol; 1 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (358 mg; 1.93 mmol; 1.2 Äquiv.) in Ethanol (10 mL) gelöst und unter  $N_2$ -Atmosphäre 16 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit EtOAc extrahiert (3 x 50 mL), mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit  $Na_2SO_4$  getrocknet. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) und Umkristallisation aus Acetonitril wurde DHP **504** als farbloser Feststoff (41.0 mg; 0.10 mmol; 6%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.46$  (Petrolether/Aceton 7:3; fluoreszent)

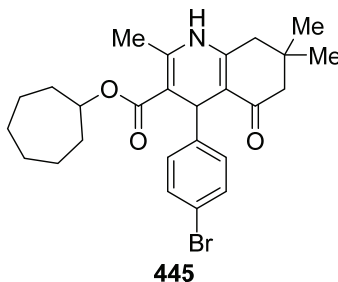
**Smp.:** 215.3 °C (MeCN)

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.74 (s, 1H); 7.42-7.40 (d, 2H); 7.12-7.09 (d, 2H); 4.60 (s, 1H); 4.57-4.55 (m, 1H); 2.54-2.51 (m, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.24-2.20 (m, 2H); 1.66-1.13 (m, 10H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  200.8; 165.9; 164.0; 146.3; 146.0; 130.7; 129.7; 118.9; 115.6; 103.2; 70.7; 37.1; 33.5; 31.1; 30.6; 24.9; 23.6; 22.9; 22.6; 18.7.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{22}H_{25}BrNO_3^+$ : 430.1012 u;  $m/z = 430.1019$   $[M+H]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromphenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (445)**



Dimedon (**61**) (310 mg; 2.21 mmol; 1.1 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecycloheptylester (**283**) (400 mg; 2.02 mmol; 1 Äquiv.), Ytterbiumtriflat (99 mg; 0.16 mmol; 8 mol%),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (200 mg; 2.59 mmol; 1.3 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (380 mg; 1.95 mmol; 1 Äquiv.) wurden nach Synthesevorschrift A umgesetzt. Durch Fällung aus Acetonitril wurde DHP **445** als farbloser Feststoff (84.8 mg; 0.17 mmol; 9%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.46$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 222.9 °C (MeCN)

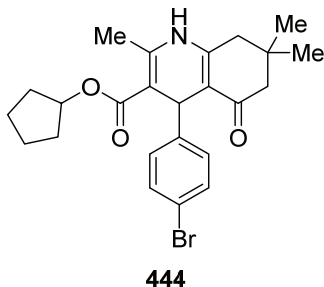
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.08 (s, 1H); 7.39-7.36 (d, 2H); 7.11-7.09 (d, 2H); 4.81 (s, 1H); 4.79-4.74 (m, 1H); 2.43-1.93 (m, 7H); 1.73-1.29 (m, 12H); 0.99 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 165.9; 149.5; 147.0; 145.3; 130.5; 129.8; 118.6; 109.6; 103.3; 73.3; 50.2; 35.7; 33.4; 33.1; 32.1; 29.1; 27.8; 26.4; 22.4; 22.2; 18.3.

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrNO}_3$ : **C** 64.20; **H** 6.63; **N** 2.88; **Br** 16.43;  
ermittelt: **C** 64.39; **H** 6.60; **N** 2.73; **Br** 15.96.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrNO}_3^+$ : 486.1638 u; ermittelt:  $m/z = 486.1654$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-bromophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclopentylester (444)**



Nach Synthesevorschrift A wurden 3-Oxobuttersäurecyclopentylester (510 mg; 3.00 mmol; 1 Äquiv.), Dimedon (**61**) (465 mg; 3.32 mmol; 1.1 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (150 mg; 0,24 mmol; 8 mol%), NH<sub>4</sub>OAc (300 mg; 3.89 mmol; 1.3 Äquiv.) und 4-Brombenzaldehyd (560 mg; 3.02 mmol; 1 Äquiv.) umgesetzt. DHP **444** wurde aus MeCN als farbloser Feststoff (394 mg; 0.86 mmol; 29%) gefällt.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 231.6 °C (MeCN)

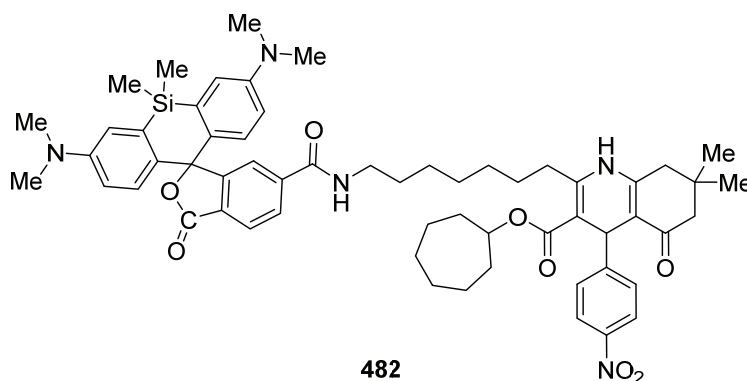
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.08 (s, 1H); 7.39-7.36 (d, 2H); 7.10-7.07 (d, 2H); 5.00-4.96 (m, 1H); 4.77 (s, 1H); 2.42-1.93 (m, 7H); 1.75-1.33 (m, 8H); 0.99 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  194.2; 166.3; 149.5; 147.1; 145.4; 130.5; 129.7; 118.6; 109.6; 103.2; 75.5; 50.2; 35.9; 32.3; 32.1; 29.0; 26.4; 23.3; 23.1; 18.3.

**EA:** berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrNO<sub>3</sub>: **C** 62.88; **H** 6.16; **N** 3.06; **Br** 17.43;  
ermittelt: **C** 63.10; **H** 6.31; **N** 3.08; **Br** 17.13.

### 5.3.8. Darstellung molekularer Sonden

**2-{2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6'-carbonsäureheptylamid-7yl}-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (482)**



SiR-COOH (**479**) (2 mg; 4  $\mu$ mol; 1.00 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (2  $\mu$ L; 11  $\mu$ mol; 2.75 Äquiv.) wurden in Dimethylsulfoxid (200  $\mu$ L) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. TSTU (**481**) (4.10 mg; 13.6  $\mu$ mol, 3.40 Äquiv.) wurde in DMSO (200  $\mu$ L) gelöst und zugetropft. Nach 30 min wurde DHP **477** (30.0 mg; 54.4  $\mu$ mol; 13.6 Äquiv.) als Lösung in DMSO (200  $\mu$ L) zugetropft. Die Umsetzung erfolgte über 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2 mL) zugegeben. Diese Lösung wurde mit Ethylacetat (3 x 20 mL) bis zur Entfärbung der zunächst blauen wässrigen Phase extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde die molekulare Sonde **482** durch präparative HPLC als grünblauer Feststoff (3 mg; 3  $\mu$ mol; 75%) isoliert.

**Präparative-HPLC:**  $t_R$  = 41.0-42.0 min (25 mL/min); Säule: C8

$t$ [min]	$\text{H}_2\text{O}$ [%]	$\text{MeCN}$ [%]
0-2	100	0
2-30	100-0	0-100
30-45	0	100

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.07-8.05 (d, 2H); 8.02-8.00 (d, 1H); 7.90-7.88 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.47-7.46 (d, 2H); 6.96-6.95 (t, 2H); 6.77-6.75 (m, 2H); 6.56-6.54 (m, 2H); 6.21 (s, 1H); 6.16-6.14 (t, 1H); 5.13 (s, 1H); 4.84-4.79 (m, 1H); 3.43-3.42 (m, 2H); 2.96 (m, 12H); 2.31-2.28 (d, 1H); 2.20-2.15 (m, 2H); 2.07-1.99 (m, 2H); 1.89-1.83 (m, 1H);

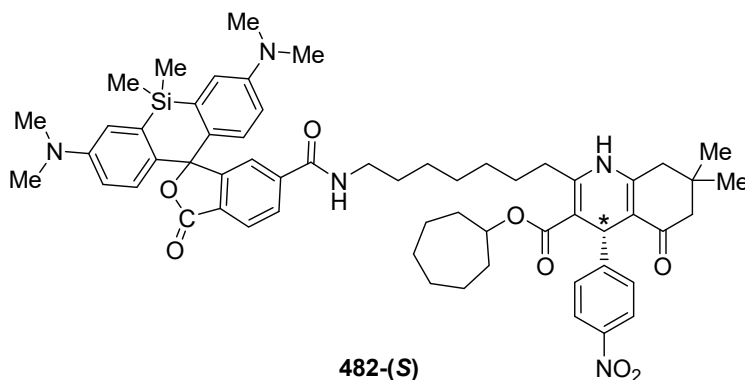


1.65-1.58 (m, 6H); 1.52-1.48 (m, 6H); 1.43-1.36 (m, 10H); 0.66 (s, 3H); 0.59 (s, 3H); 0.07 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 195.3; 170.1; 166.8; 166.0; 155.8; 154.7; 149.6; 149.0; 148.7; 146.4; 140.2; 136.9; 131.2; 129.4; 129.2; 128.4; 127.7; 126.2; 123.5; 122.9; 113.7; 111.2; 105.0; 92.2; 75.2; 70.8; 50.8; 41.4; 40.4; 40.3; 37.5; 34.3; 33.9; 32.9; 32.6; 32.2; 30.0; 29.8; 29.7; 29.6; 29.4; 28.5; 28.4; 23.2; 23.0; 22.9; 14.4; 0.54; -0.90.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>59</sub>H<sub>72</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Si<sup>+</sup>: 1006.5145 u; ermittelt: *m/z* = 1006.5144 [M+H]<sup>+</sup>

**(4S)-2-{2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6'-carbonsäureheptylamid-7yl}-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (482-(S)) und (4R)- 2-{2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6'-carbonsäureheptylamid-7yl}-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester [482-(R)]**



Die Trennung der Enantiomere [482-(S); 1.3 mg; 1.3 μmol] und [482-(R); 1.3 mg; 1.3 μmol] erfolgte durch chirale HPLC.

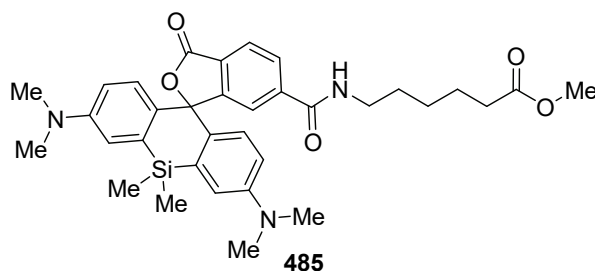
**Chirale-HPLC:** Hexan/EtOH 85:15

*t<sub>R</sub>* [482-(S)] = 13.3 min; *t<sub>R</sub>* [482-(R)] = 16.8 min

**Spez. Drehwert:** [α]<sub>D</sub> 482-(S) = +2.8 ± 0.2 (EtOH; 22.2 °C; 0.13 g/100 mL)

[α]<sub>D</sub> 482-(R) = -2.4 ± 0.6 (EtOH; 22.3 °C; 0.13 g/100 mL)

**6-(2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6-carbonsäureamid)hexansäuremethylester (485)**



SiR-COOH (**479**) (2 mg; 4  $\mu$ mol; 1.00 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (1  $\mu$ L; 5.8  $\mu$ mol; 1.45 Äquiv.) wurden in DMSO (200  $\mu$ L) gelöst und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. TSTU (**481**) (1.3 mg; 4.3  $\mu$ mol; 1.08 Äquiv.) wurde zugegeben und weitere 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 6-Ammoniumhexansäuremethylesterchlorid (**484**) (1.2 mg; 6.6  $\mu$ mol; 1.65 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (1.4  $\mu$ L; 8.2  $\mu$ mol; 2.05 Äquiv.) in DMSO (100  $\mu$ L) wurde zugetropft. Nach 15 min wurde gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 mL) und Methanol (2 mL) zugegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat (3 x 10 mL) wurden die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch semipräparative HPLC fraktioniert. Verbindung **485** wurde als grünblauer Feststoff (2.5 mg; 4  $\mu$ mol; quantitative Umsetzung) isoliert und direkt weiterverwendet.

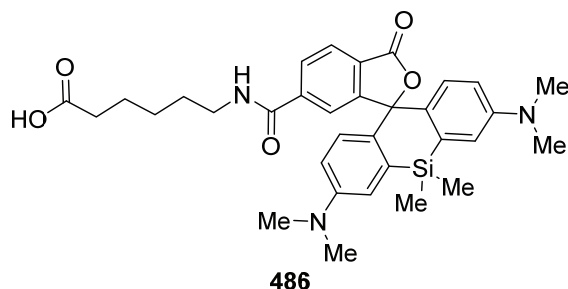
**Präparative HPLC:**  $t_R$  = 12 min

$t$ [min]	H <sub>2</sub> O [%]	MeCN
2	90	10
30	0	100
45	0	100

**DC:**  $R_f$  = 0.39 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)

**HR-MS:** berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup>: 600.2888 u; ermittelt:  $m/z$  = 600.2894 [M+H]<sup>+</sup>

**6-(2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6-carbonsäureamid)hexansäure (486)**



Methylester **485** (2.5 mg; 4.0  $\mu$ mol) wurde in *iso*-Propanol (1.5 mL) und KOH (10%; 1.5 mL) gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von Essigsäure wurde die Lösung neutralisiert (pH 7). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach semipräparativer HPLC wurde Carbonsäure **486** als blauer Feststoff (1.6 mg; 2.7  $\mu$ mol; 68%) erhalten.

**Präparative HPLC:**  $t_R$  = 32.0-37.0 min

$t$ [min]	H <sub>2</sub> O + 1% AcOH [%]	MeCN [%]
0-2	90	10
2-45	90-0	10-100
45-50	0	100

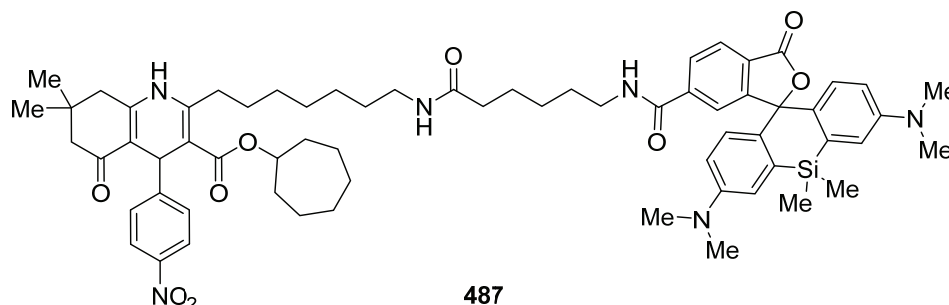
**DC:**  $R_f$  = 0.06 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 95:5)

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz; CD<sub>3</sub>CN; [ppm]):  $\delta$  7.95 (s, 2H, Ar-H); 7.57 (s, 1H, Ar-H); 7.17 (s, 1H, N-H); 7.06 (s, 2H, Ar-H); 6.74-6.73 (d, 2H, Ar-H); 6.64-6.62 (d, 2H, Ar-H); 3.29-3.28 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 2.96-2.94 (m, 12H, CH<sub>3</sub>); 2.26-2.23 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.57-1.52 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 1.34-1.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 0.64 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.54 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (126 MHz; CD<sub>3</sub>CN; [ppm]):  $\delta$  175.0; 166.6; 150.8; 141.6; 128.8; 114.6; 40.5; 34.0; 29.7; 27.1; 25.2; 20.6; 0.15; -1.20.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si<sup>+</sup>: 586.2732 u; ermittelt: 586.2736 [M+H]<sup>+</sup>

**2-{2',7'-Bis(dimethylamino)-9',9'-dimethyl-3-oxo-spiro[isobenzofuran-1(3H),10'(9'H)-[9]silaanthracene]-6'-carbonsäure(6-amido-N-heptylhexanlamid)-7yl}-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (487)**



Carbonsäure **486** (1.6 mg; 2.7  $\mu\text{mol}$ ; 1.00 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (1  $\mu\text{L}$ ; 5.8  $\mu\text{mol}$ ; 2.15 Äquiv.) wurden in DMSO (200  $\mu\text{L}$ ) gelöst und eine Lösung aus TSTU (**481**) (1.6 mg; 5.3  $\mu\text{mol}$ ; 1.96 Äquiv.) in DMSO (200  $\mu\text{L}$ ) bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 10 min wurde DHP **477** (2 mg; 3.6  $\mu\text{mol}$ ; 1.33 Äquiv.) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL) wurde zugegeben und dann mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen sowie mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Durch präparative Dünnschichtchromatografie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5) wurde **487** als grüner Feststoff (3 mg; 2.7  $\mu\text{mol}$ ; quantitative Umsetzung) isoliert.

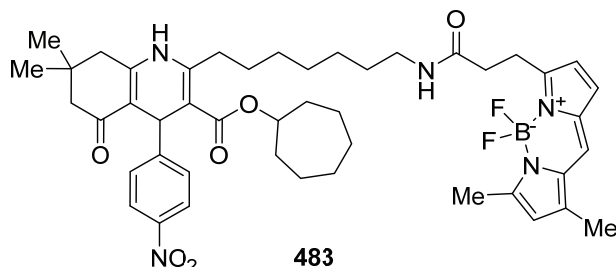
**DC:**  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.12-8.03 (d, 1H); 7.73-7.72 (m, 6H); 7.58-7.54 (m, 6H); 7.49 (s, 1H); 7.07 (s, 1H); 5.17 (s, 1H); 5.00 (m, 1H); 0.09 (s, 6H). Es konnten nicht alle Signale zugeordnet werden.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (126 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  167.8; 132.5; 130.9; 128.8; 123.1; 68.2; 64.6; 51.8; 46.3; 44.6; 38.7; 33.7; 33.3; 32.0; 30.5; 30.4; 30.1; 29.7; 29.5; 29.4; 29.3; 29.1; 28.9; 28.3; 28.2; 25.8; 24.8; 23.8; 23.8; 23.0; 22.8; 22.7; 22.6; 19.1; 14.1; 14.0; 13.8; 11.0; 8.7; 1.0.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{65}\text{H}_{83}\text{N}_6\text{O}_9\text{Si}^+$ : 1119.5985 u; ermittelt: 1119.5985  $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 berechnet für  $\text{C}_{65}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{NaO}_9\text{Si}^+$ : 1141.5805 u; ermittelt: 1141.5790  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**2-[heptylamino-1,3-Dimethyl-4,4-difluoroboradiazaindacene-5-propansäureamid]-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (483)**



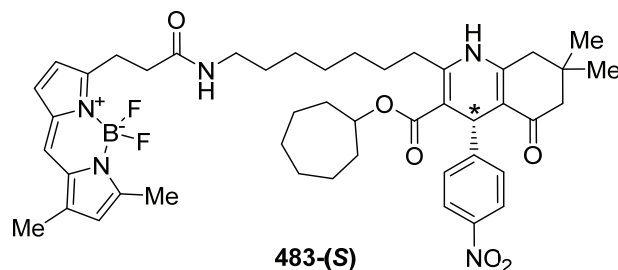
BODIPY (**480**) (2.3 mg; 7.8  $\mu\text{mol}$ ; 1.00 Äquiv.) und Diisopropylethylamin (2.6  $\mu\text{L}$ ; 15.3  $\mu\text{mol}$ ; 1.96 Äquiv.) wurden in DMSO (300  $\mu\text{L}$ ) gelöst, nach 5 min wurde TSTU (**481**) (2.5 mg; 8.6  $\mu\text{mol}$ ; 1.10 Äquiv.) zugegeben und die Reaktion weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe einer Lösung von DHP **477** (4 mg; 7  $\mu\text{mol}$ ; 0.90 Äquiv.) in DMSO (200  $\mu\text{L}$ ), wurde die Reaktion 1 h bei Raumtemperatur gerührt. DMSO wurde im Hochvakuum ( $10^{-3}$  mbar) bei 50 °C entfernt und DHP **483** durch semipräparative HPLC als grüner Feststoff (5.7 mg; 7  $\mu\text{mol}$ ; quantitative Umsetzung) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.01$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.10-8.07 (d, 2H); 7.64-7.52 (d, 2H); 7.15 (s, 1H); 6.94-6.82 (m, 3H); 6.30 (s, 1H); 6.17 (s, 1H); 5.83 (s, 1H); 5.18 (s, 1H); 4.85 (m, 1H); 3.33-3.29 (m, 4H); 2.70-2.59 (m, 6H); 2.38-2.16 (m, 5H); 1.66-1.29 (m, 24H); 1.08 (s, 3H); 0.89 (s, 3H).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{BF}_2\text{N}_5\text{O}_6^+$ : 826.4521 u; ermittelt:  $m/z = 826.4541$   $[\text{M}+\text{H}]^+$   
 berechnet für  $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{BF}_2\text{N}_5\text{NaO}_6^+$ : 848.4340 u; ermittelt:  $m/z = 848.4354$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**(4S)-2-[heptylamino-1,3-Dimethyl-4,4-difluoroboradiazaindacene-5-propansäureamid]-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester [483-(S)] und (4R)-2-[heptylamino-1,3-Dimethyl-4,4-difluoroboradiazaindacene-5-propansäureamid]-7,7-diimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester [483-(R)]**



Die Trennung der Enantiomere [483-(S)] und [483-(R)] erfolgte durch chiralen HPLC mit jeweils 2.6 mg (3.1  $\mu$ mol).

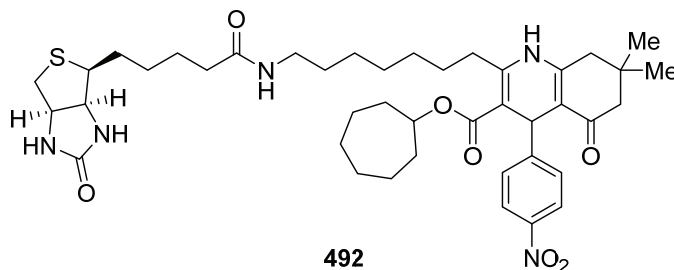
**Chirale HPLC:** (Hexan/EtOH 85:15)

$t_R$  [483-(S)] = 20.4 min;  $t_R$  [483-(R)] = 29.4

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D$  [483-(S)] =  $+2.6 \pm 0.2$  (EtOH; 22.1 °C; 0.13 g/100 mL)

$[\alpha]_D$  [483-(R)] =  $-2.4 \pm 0.2$  (EtOH; 22.2 °C; 0.13 g/100 mL)

**(3'aS,4'S,6'aR)-2-(7-{5-[2-Oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanamido}heptyl)-7,7-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecycloheptylester (492)**



(+)-Biotin (**490**) (24.9 mg; 0.10 mmol; 1.00 Äquiv.), Diisopropylethylamin (24  $\mu$ L; 0.14 mmol; 1.40 Äquiv.) und HBTU (**491**) (39.3 mg; 0.10 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in *N,N*-Dimethylformamid (1 mL) gelöst und unter *Ar*-Atmosphäre für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus DHP **477** (97.0 mg; 0.18 mmol; 1.80 Äquiv.) in DMF (1 mL) wurde der Reaktion zugetropft und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Verbindung **492** wurde durch Säulenchromatografie (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15) als gelber Feststoff (62.2 mg; 0.08 mmol; 89%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.42 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15)

**Smp.:** 140.7 °C

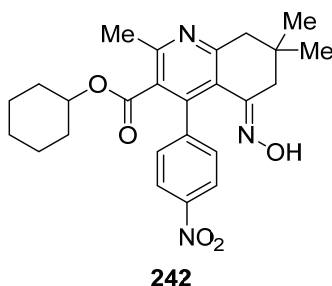
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.18 (s, 1H); 8.11-8.08 (d, 2H); 7.74-7.70 (t, 1H); 7.41-7.38 (d, 2H); 6.42 (d, 2H); 4.96 (s, 1H); 4.79-4.74 (m, 1H); 4.32-4.28 (m, 1H); 4.14-4.10 (m, 1H); 3.12-2.98 (m, 2H); 2.83-2.78 (m, 1H); 2.73-2.67 (m, 2H); 2.59-2.55 (d, 1H); 2.40-2.16 (m, 3H); 2.06-2.01 (t, 2H); 1.99-1.93 (m, 1H); 1.82-1.75 (m, 1H); 1.62-1.29 (m, 28H); 1.00 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 194.2; 171.8; 165.4; 162.7; 155.0; 150.3; 145.6; 128.7; 123.2; 108.8; 102.3; 73.6; 61.0; 59.2; 55.4; 50.1; 38.3; 36.7; 35.2; 33.4; 33.1; 32.1; 29.2; 28.6; 28.2; 28.0; 27.9; 27.8; 26.4; 26.3; 25.4; 22.3; 22.2.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup>: 778.4208 u; ermittelt:  $m/z$  = 778.4220 [M+H]<sup>+</sup>

#### 5.4. Weitere Synthesen und Zwischenverbindungen

##### **(5E)-5-(Hydroxyimino)-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (242)**



Für die Beckmann-Umlagerung wurde DHP **239** (100 mg; 0.22 mmol; 1.00 Äquiv.) bei 0 °C in Pyridin gelöst und  $\text{TiF}_2\text{O}$  (62 mg; 0.22 mmol; 1.00 Äquiv.) langsam zugetropft. Zunächst wurde bei Raumtemperatur (1 h), dann bei 40 °C (2 h) und schließlich bei Siedehitze (2 h) gerührt. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 20 mL), Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde Pyridin **242** als gelber Feststoff (14.5 mg; 0.03 mmol; 14%) durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 1:1) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.40$  (Petrolether/Aceton 1:1)

**Smp.:** 118.4 °C

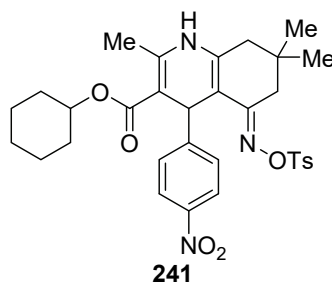
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.14-8.12 (d, 2H); 7.33-7.30 (d, 2H); 4.68 (m, 1H); 2.82 (s, 2H); 2.58 (s, 2H); 2.51 (s, 3H); 1.59-1.46 (m, 5H); 1.23-1.10 (m, 5H); 1.08 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  167.1; 159.2; 154.3; 152.9; 147.0; 146.1; 143.0; 129.7; 129.3; 123.1; 121.8; 74.5; 47.2; 37.3; 31.3; 30.2; 28.6; 25.2; 23.7; 22.6.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5^+$ : 452.2180 u; ermittelt:  $m/z = 452.2188$   $[\text{M}+\text{H}]^+$



**(5E)-2,7,7-Trimethyl-5-[[[(4-methylbenzensulfonyl)oxy]imino]-4-(4-nitrophenyl)-1,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (241)**



Für die Beckmann-Umlagerung wurde DHP **239** (89 mg; 0.20 mmol; 1.00 Äquiv.), Et<sub>3</sub>N (60 µL; 0.88 mmol; 4.40 Äquiv.) und *para*-Toluolsulfonsäure (84 mg; 0.44 mmol; 2.20 Äquiv.) wurden in THF (10 mL) gelöst und 16 h zum Rückfluss erhitzt. DHP **241** wurde durch Säulenchromatografie als gelber Feststoff isoliert (16.9 mg; 0.03 mmol; 15%).

**DC:**  $R_f = 0.31$  (Petrolether/Aceton 2:1)

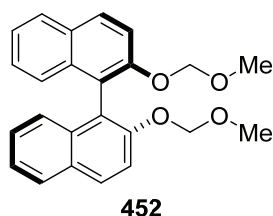
**Smp.:** 188.0 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.13 (s, 1H); 7.94-7.91 (d, 2H); 7.73-7.70 (d, 2H); 7.42-7.38 (m, 2H); 7.16-7.13 (d, 2H); 4.76 (s, 1H); 4.56 (m, 1H); 2.41 (s, 3H); 2.32-2.15 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 1.71-1.30 (m, 10H); 0.99 (s, 3H); 0.68 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 167.07; 159.2; 154.3; 152.9; 147.0; 146.1; 143.0; 129.7; 129.3; 123.1; 121.8; 74.5; 47.3; 37.3; 31.3; 30.2; 28.6; 25.2; 23.7; 22.6.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup>: 608.2425 u; ermittelt:  $m/z = 608.2429$  [M+H]<sup>+</sup>

**(R)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalin (452)**<sup>[315]</sup>



Natriumhydrid (95%ig; 1.87 g; 74.0 mmol; 4.00 Äquiv.) wurde in Tetrahydrofuran (55 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Eine Lösung aus (*R*)-BINOL (**451**) (5.31 g; 18.5 mmol; 1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (30 mL) wurde der Suspension zugetropft und nach vollständiger Zugabe noch 30 min gerührt. Nach Zugabe von Methoxymethylchlorid (3.10 g; 29.8 mmol; 1.61 Äquiv.) wurde die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das

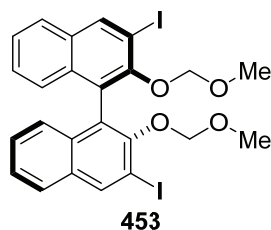
Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Diethylether (130 mL) gelöst und mit Wasser (3 x 20 mL) extrahiert. Anschließend wurde die organische Lösung mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Diethylether wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Verbindung **452** durch anschließende Säulenchromatografie (100% *n*-Hexan) als farbloser Feststoff (5.01 g; 13.3 mmol; 72%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.34 (Hexan)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[278]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.97 (d, 2H); 7.89 (d, 2H); 7.59 (d, 2H); 7.35 (t, 2H); 7.24-7.16 (m, 4H); 5.11-4.98 (d, 4H); 3.16 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[278]</sup>: (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 152.2; 133.6; 129.5; 127.4; 127.4; 125.9; 125.1; 123.6; 120.9; 116.8; 94.8; 55.4.

**(*R*)-3,3'-Diiod-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalen (453)**<sup>[315]</sup>



(*R*)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthol (**452**) (5.01 g; 13.3 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Tetrahydrofuran (50 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Eine *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in Hexan; 20 mL; 31.9 mmol; 2.40 Äquiv.) wurde zugetropft, wobei eine sofortige Orangefärbung der Lösung auftrat. Nach 1 h Rühren bei 0 °C wurde auf -78 °C gekühlt und innerhalb 15 min Iod (6.75 g; 53.2 mmol; 4.00 Äquiv.), gelöst in Tetrahydrofuran (10 mL), zugegeben. Die erhaltene dunkelbraune Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ethylacetat (30 mL) gelöst, mit wässriger Natriumsulfidlösung (2 x 20 mL), Wasser (3 x 20 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (3 x 20 mL) gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Ethylacetat wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Verbindung **453** durch Säulenchromatografie (Hexan/Ethylacetat 9:1) als farbloser Feststoff (2.41 g; 3.85 mmol; 29%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.64 (Hexan/Ethylacetat 9:1)

**Smp.:** 73 °C (Lit.<sup>[316]</sup>: 45-47 °C)

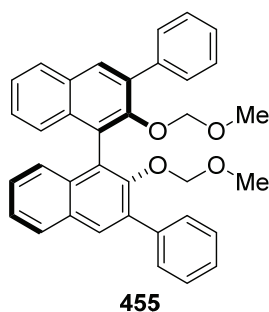
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.56 (s, 2H); 7.79 (d, 2H); 7.44 (t, 2H); 7.31 (t, 2H); 7.19 (t, 2H); 4.83 (d, 4H); 2.61 (s, 6H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 152.2; 140.0; 133.8; 132.2; 127.1; 126.8; 126.5; 126.3; 125.9; 99.4; 92.5; 56.5.

**Spez. Drehwert:** [α]<sub>D</sub> = -3.34; c = 1.00 g/100 mL; THF;

(Lit.<sup>[316]</sup>: [α]<sub>D</sub> = -5.3; c = 1.00 g/100 mL; THF)

**(*R*)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-3,3'-diphenyl-1,1'-Binaphthalen (455)**<sup>[315]</sup>



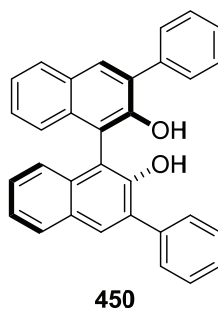
(*R*)-3,3'-Diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthol (**453**) (302 mg; 0.48 mmol; 1.00 Äquiv.), Dihydroxy(phenyl)boran (120 mg; 0.98 mmol; 2.04 Äquiv.), Kaliumcarbonat (205 mg; 1.48 mmol; 3.08 Äquiv.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (37.2 mg; 0.05 mmol; 10 mol%) wurden in Toluol (5 mL) und Wasser (0.5 mL) gelöst und 16 h bei Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der orange Rückstand in Ethylacetat (20 mL) gelöst, mit Wasser (3 x 5 mL) extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 5 mL) gewaschen. Die organische Lösung wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und Ethylacetat am Rotationsverdampfer entfernt. Die Isolierung der Verbindung **455** erfolgte durch fraktionierende Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 15:1) als farbloser Feststoff (180 mg; 0.34 mmol; 70%).

**DC:** *R*<sub>f</sub> = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat 15:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[316]</sup>: (300 MHz; Aceton; [ppm]): δ 8.07 (m, 4H); 7.77 (d, 4H); 7.54-7.28 (m, 12H); 4.38 (d, 4H; CH<sub>2</sub>); 2.36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[316]</sup>: (75.5 MHz; Aceton; [ppm]): δ 152.1; 140.0; 136.5; 134.4; 131.9; 131.3; 130.4; 129.2; 129.0; 128.2; 127.4; 127.2; 127.0; 126.1; 99.0; 56.0.

**(R)-3,3'-Diphenyl-[1,1'-binaphthalen]-2,2'-diol (450)**<sup>[315]</sup>



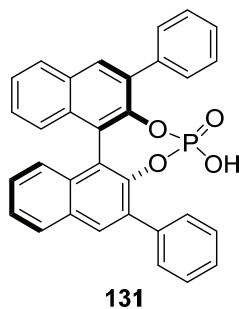
(R)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-3,3'-diphenyl-1,1'-binaphthol (**455**) (180 mg; 0.34 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Diethylether (3.4 mL) und Methanol (1.6 mL) gelöst und mit Salzsäure (12 M; 1.5 mL; 18.0 mmol; 52.9 Äquiv.) 8 h gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der farblose Rückstand in Ethylacetat (5 mL) aufgenommen und mit Wasser (3 x 2 mL) sowie gesättigter NaCl-Lösung (3 x 2 mL) gewaschen. Nach Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde Ethylacetat am Rotationsverdampfer entfernt und **450** als farbloser Feststoff durch säulenchromatographische Trennung (Petrolether/Aceton 4:1) isoliert (106 mg; 0.24 mmol; 71%).

**DC:**  $R_f$  = 0.27 (Petrolether/Aceton 4:1)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[317]</sup>: (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 7.94 (s, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.65 (m, 4H); 7.44-7.14 (m, 12 H); 5.27 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[317]</sup>: (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 152.2; 140.0; 133.8; 132.2; 127.1; 126.8; 126.5; 126.3; 125.9; 99.4; 92.5; 56.5.

**(R)-Dinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-8-hydroxy-6,10-diphenyl-8-oxid (131)**<sup>[315]</sup>



(R)-3,3'-Diphenyl-1,1'-binaphthol-2,2'-diol (**450**) (80.0 mg; 0.18 mmol; 1.00 Äquiv.) wurde in Pyridin (1 mL) gelöst, Phosphoroxychlorid (20 µL; 0.22 mmol; 1.22 Äquiv.) zugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Wasser (1 mL) hinzugefügt und weitere 30 min

gerührt wurde. Die Reaktionslösung wurde mit Dichlormethan (5 mL) überschichtet und mit verdünnter Salzsäure (1 M; 3 x 2 mL) extrahiert. Die organische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch fraktionierende Säulenchromatografie (Chloroform/Methanol 9:1) und anschließende Kieselgelfiltration (Petrolether/Aceton 4:1, dann Aceton/Methanol 95:5) wurde Phosphorsäurediester **131** als farbloser Feststoff (73.2 mg; 0.15 mmol; 80%) erhalten.

**DC:**  $R_f = 0.41$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1);  $R_f = 0.19$  (Aceton/Methanol 95:5)

**Smp.:** 155 °C (Zersetzung; Lit.<sup>[285]</sup>: 191.0-196.5 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR**<sup>[285]</sup>: (300 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  8.02 (m, 4 H); 7.85 (d, 4H); 7.45-7.17 (m, 12H).

**<sup>13</sup>C-NMR**<sup>[285]</sup>: (75 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  147.6; 147.4 (C-2/2'); 139.3 (C-4/4'); 135.7; 35.7; 133.4; 132.4; 131.8; 131.1; 129.4; 129.0; 128.2; 127.6; 127.2; 126.3; 124.2; 124.2.

**<sup>31</sup>P-NMR**<sup>[285]</sup>: (162 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  2.18 (s, 1P)

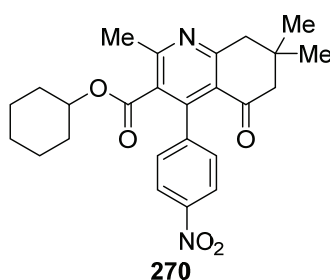
**chirale-HPLC:**  $t_R = 13.9$  min (Hexan/EtOH 95:5)

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{P}^-$ : 499.1099 u; ermittelt: 499.1093 [M-H]<sup>-</sup>

**Spez. Drehwert:**  $[\alpha]_D = -281.5$ ;  $c = 1.00$  g/100 mL;  $\text{CHCl}_3$ ;

(Lit.<sup>[285]</sup>:  $[\alpha]_D = -283.5$ ;  $c = 1.00$  g/100 mL;  $\text{CHCl}_3$ )

**2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-carbonsäurecyclohexylester (270)**<sup>[76]</sup>

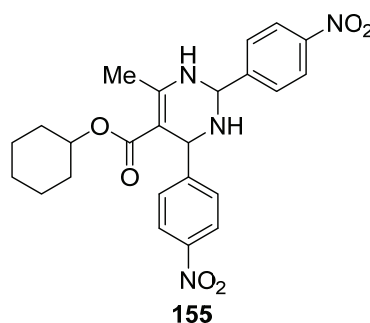


DHP **FLI-06** (175 mg; 0.40 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{MnO}_2$  (360 mg; 4.14 mmol; 10.4 Äquiv.) wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) suspendiert und 16 h zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde filtriert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 50 mL) nachgewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingengt und Pyridin **270** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) als farbloser Feststoff (114 mg; 0.26 mmol; 65%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Petrolether/Aceton 7:4)

**$^1\text{H-NMR}^{[76]}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.23-8.20 (d, 2H); 7.41-7.38 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 3.08 (s, 2H); 2.52 (s, 3H); 1.50-1.09 (m, 10H); 1.04 (s, 6H).

**6-Methyl-2,4-bis(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäurecyclohexylester (155)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (184 mg; 1.00 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (154 mg; 2.00 mmol; 2.00 Äquiv.) wurde in Methanol gelöst, 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 2.00 Äquiv.) zugegeben und die Lösung 16 h gerührt. Verbindung **155** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (284 mg; 0.61 mmol; 61%) isoliert.

Alternativ ließ sich Tetrahydropyrimidin **155** aus Enamin **143** und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) in Anwesenheit von katalytischen Mengen Piperidiniumacetat (1 mol%) darstellen.

**DC:**  $R_f = 0.29$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 109.4 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.21 (m, 4H); 7.55 (m, 4H); 5.18 (s, 1H); 4.81 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 4.67 (s, 1H); 2.49 (s, 3H); 1.74-0.88 (m, 12H).

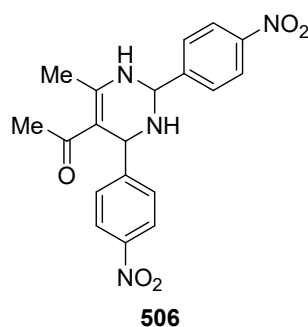
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  166.4; 153.0; 152.0; 148.4; 147.2; 146.2; 129.6; 127.7; 124.3; 124.0; 123.6; 95.8; 72.1; 63.8; 55.2; 32.0; 31.5; 25.5; 23.6; 23.4; 22.8; 21.5; 14.3.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_6^+$ : 467.1925 u; ermittelt:  $m/z = 467.1928$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

**EA:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ : **C** 61.79; **H** 5.62; **N** 12.01;  
ermittelt: **C** 61.81, **H** 5.69; **N** 11.61.

**Kristallstruktur:** siehe Anhang

**1-[6-Methyl-2,4-bis(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl]ethan-1-on (506)**



Pentan-2,4-dion (**98**) (41.4 mg; 0.41 mmol; 1.03 Äquiv.),  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (31.4 mg; 0.41 mmol; 1.03 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (60.4 mg; 0.40 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (1 mL) gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und Verbindung **506** aus Acetonitril als gelber Feststoff (40 mg; 0.16 mmol; 80%) gefällt, abfiltriert und mit Hexan (5 mL) gewaschen.

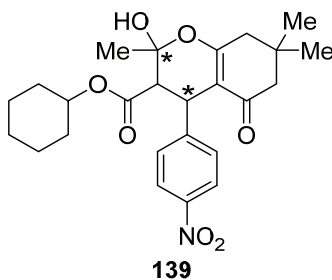
**DC:**  $R_f = 0.49$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95:5)

**Smp.:** 153.4 °C (MeCN)

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; MeOD; [ppm]):  $\delta$  7.83-7.80 (d, 2H); 7.77-7.74 (d, 2H); 7.37-7.35 (d, 2H); 7.25-7.22 (d, 2H); 5.46 (s, 1H); 5.19 (s, 1H); 2.59 (s, 3H); 1.97 (s, 3H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  192.0; 153.2; 152.4; 149.3; 146.0; 145.2; 129.7; 128.4; 122.1; 104.4; 64.6; 53.7; 29.5; 21.8.

**2-Hydroxy-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-1-benzopyran-3-carbonsäurecyclohexylester (139)**



Glycin (150 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) und Triethylamin (0.3 mL; 2.16 mmol; 1.08 Äquiv.) wurden in Methanol (2 mL) gelöst und zu einer Lösung von Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg;

2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (61 mg; 0.10 mmol; 5 mol%) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) in Methanol (6 mL) zugegeben. Die Umsetzung erfolgte nach Synthesevorschrift A. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) wurde das Gemisch der Diastereomere des Dihydropyrans **139** als farbloser Feststoff (233mg; 0.51 mmol; 25%) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.46 (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 168.8 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.13-8.02 (m, 2H); 7.50-7.32 (m, 2H); 5.17-4.97 (m, 1H); 4.57 (m, 1H); 4.10-3.91 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 1H); 2.43-1.96 (m, 5H); 1.65-0.88 (m, 18H).

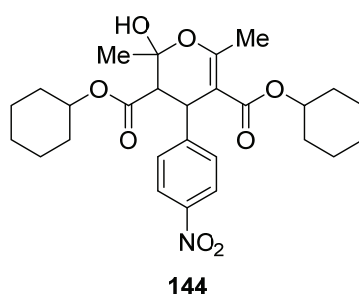
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz, DMSO; [ppm]):  $\delta$  201.6; 195.1; 169.4; 168.4; 167.4; 166.8; 152.1; 151.5; 150.7; 145.7; 129.0; 123.2; 111.7; 109.9; 100.0; 97.4; 72.3; 56.5; 50.1; 41.9; 37.3; 31.6; 31.4; 30.7; 29.5; 28.9; 28.2; 27.4; 26.9; 26.2; 24.7; 22.9; 22.6; 21.8.

**HR-MS:** berechnet für: C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>7</sub><sup>+</sup>: 458.2173 u; ermittelt:  $m/z$  = 458.2179 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>: **C** 65.63; **H** 6.83; **N** 3.06; ermittelt: **C** 65.49; **H** 7.03; **N** 3.05.

**Diastereomerenverhältnis:**  $dr$  = 1:3 (NMR)

### 2,4-Diacetyl-3-(4-nitrophenyl)pentansäuredicyclohexylester (**144**)



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (380 mg; 2.06 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (335 mg; 2.21 mmol; 1.07 Äquiv.) wurden in Methanol (4 mL) gelöst und Triethylamin (300  $\mu$ L; 2.16 mmol; 1.05 Äquiv.) zugegeben. Nach 6 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und Dihydropyran **144** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als farbloser Feststoff (32 mg; 6.4  $\mu$ mol; 3%) isoliert.



**DC:**  $R_f = 0.39$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 195.5 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  8.20-8.28 (d, 2H); 7.62-7.59 (d, 2H); 5.04 (s, 1H); 4.49-4.43 (m, 2H); 4.03-3.99 (m, 2H); 1.57-0.88 (m, 20H).

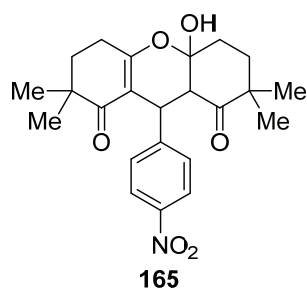
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  202.8; 169.6; 167.3; 148.0; 146.6; 130.0; 123.3; 72.7; 72.3; 71.7; 61.2; 55.7; 44.1; 30.7; 30.6; 28.2; 24.7; 22.9; 22.7.

**IR:** (ATR; [ $\text{cm}^{-1}$ ]):  $\tilde{\nu}$  3504 (w); 2941 (w); 2862 (w); 1710 (m); 1518 (m); 1350 (m).

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_8^+$ : 502.2435 u; ermittelt:  $m/z = 502.2439$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NNaO}_8^+$ : 524.2255 u; ermittelt:  $m/z = 524.2260$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**4a-Hydroxy-2,2,7,7-tetramethyl-9-(4-nitrophenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8,9,9a-decahydro-1H-xanthen-1,8-dion (165)**



4,4-Dimethylcyclohexan-1,3-dion (**158**) (568 mg; 4.05 mmol; 2.03 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (300 mg; 1.99 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden in Methanol (10 mL) gelöst und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Dihydropyran **165** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als farbloser Feststoff (441 mg; 1.07 mmol; 54%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.44$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 117.6 °C

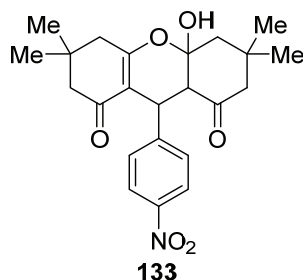
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  12.8-12.3 (m, 1H); 8.11 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 5.41 (m, 1H); 2.61 (m, 4H); 1.86 (m, 4H); 1.25 (m, 13H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  205.2; 203.7; 198.2; 196.6; 191.3; 189.8; 183.5; 181.8; 147.0; 146.2; 127.3; 123.5; 114.7; 114.2; 114.1; 113.3; 39.9; 39.6; 38.8; 38.5; 34.4; 34.3; 34.0; 31.7; 30.4; 30.1; 28.3; 28.1; 26.4; 26.2; 25.7; 24.6; 24.5; 24.4.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{23}H_{27}NNaO_6^+$ : 436.1731 u; ermittelt:  $m/z = 436.1734 [M+Na]^+$

**EA:** berechnet für  $C_{23}H_{27}NO_6$ : **C** 66.81, **H** 6.58, **N** 3.39; ermittelt: **C** 66.48, **H** 6.53, **N** 3.42

**4a-Hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-9-(4-nitrophenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8,9,9a-decahydro-1H-xanthen-1,8-dion (133)**



**Isolierung als Nebenprodukt bei der Synthese von FLI-06 nach Variante A:**

Durch Säulenchromatografie (Petrolether/EtOAc 2:1) konnte Decahydroxanthen **133** als farbloser Feststoff (25.2 mg; 0.06 mmol; 12%) isoliert werden.

**Gezielte Synthese:**

Dimedon (**61**) (1234 mg; 8.80 mmol; 2.04 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (654 mg; 4.32 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden mit  $Na_2SO_4$  (392 mg; 2.76 mmol; 64 mol%) in MeOH (15 mL) und Ameisensäure (0.2 mL; 0.53 mmol; 0.1 mol%) suspendiert. Die Lösung wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der farblose Feststoff mit  $CH_2Cl_2$  (40 mL) aufgenommen.  $Na_2SO_4$  wurde durch Filtration abgetrennt und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol (10 mL) als farbloser Feststoff gefällt (1.20 g; 2.90 mmol; 67%).

**DC:**  $R_f = 0.20$  (Petrolether/EtOAc 2:1)

**Smp.:** 189.6 °C (MeOH)

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  11.7 (s, 1H); 8.06 (d, 2H); 7.17 (d, 2H); 5.47 (s, 1H); 2.34 (m, 8H); 1.16 (s, 6H); 1.04 (s, 6H).

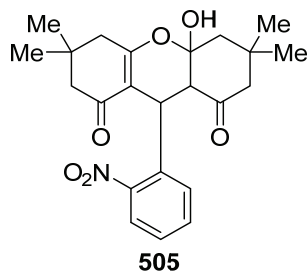
**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  191.1; 189.7; 146.6; 146.2; 127.8; 123.6; 115.0; 47.1; 46.5; 33.4; 31.6; 29.6; 27.6.

**EA:** berechnet für  $C_{23}H_{27}NO_6$ : **C** 66.81, **H** 6.58, **N** 3.39; ermittelt: **C** 66.82, **H** 6.69, **N** 3.37.

**HR-MS:** berechnet für  $C_{23}H_{28}NO_6^+$ : 414.1911 u; ermittelt:  $m/z = 414.1915 [M+H]^+$

berechnet  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6^+$ : 436.1731 u; ermittelt:  $m/z = 436.1727$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**4a-Hydroxy-3,3,6,6-tetramethyl-9-(2-nitrophenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8,9,9a-decahydro-1H-xanthen-1,8-dion (505)**



**Isolierung als Nebenprodukt bei der Synthese von DHP 349 nach Variante A:**

Verbindung **505** wurde als farbloser Feststoff aus Methanol (2 mL) gefällt (49.8 mg; 0.12 mmol; 3%).

**DC:**  $R_f = 0.12$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 189.3 °C (MeOH)

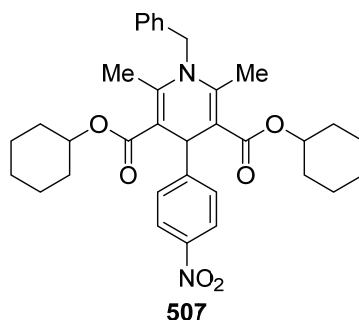
**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  7.42-7.15 (m, 4H); 7.11 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 4.67 (s, 1H); 2.66-2.02 (m, 8H); 1.08-0.85 (m, 12H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  204.6; 195.7; 185.9; 167.8; 150.2; 148.5; 139.9; 138.7; 135.5; 132.0; 131.7; 129.3; 126.9; 124.2; 113.4; 112.9; 109.2; 101.3; 100.2; 58.5; 56.0; 52.7; 50.2; 48.7; 46.5; 42.2; 33.1; 32.8; 32.2; 31.3; 29.0; 27.9; 27.7; 27.0.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6^+$ : 414.1911 u; ermittelt:  $m/z = 414.1910$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_6^+$ : 436.1731 u; ermittelt:  $m/z = 436.1729$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

**1-Benzyl-2,6-dimethyl-4-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurecyclohexylester (507)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (373 mg; 2.92 mmol; 1.48 Äquiv.), Benzylamin (250 mg; 2.33 mmol; 1.18 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (298 mg; 1.97 mmol; 1.00 Äquiv.) und Essigsäure (100  $\mu$ L; 1.75 mmol; 0.89 Äquiv.) wurden in Methanol (5 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurde DHP **507** als gelber Feststoff (20 mg; 0.03 mmol; 2%) durch Säulenchromatografie (Petrolether/Ethylacetat 1:1) isoliert.

**DC:**  $R_f$  = 0.46 (Petrolether/Ethylacetat 4:1)

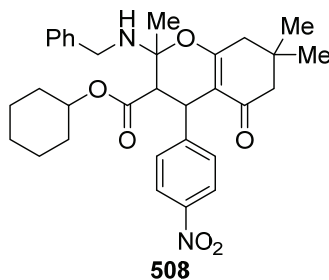
**Smp.:** 198.3 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.96-7.93 (d, 2H); 7.27-7.24 (d, 2H); 7.16-7.14 (m, 3H); 6.89-6.87 (m, 2H); 5.27 (s, 1H); 4.79-4.76 (m, 4H); 2.40 (s, 6H); 1.76-1.22 (m, 20H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  167.07; 154.3; 149.4; 146.4; 137.6; 128.9; 128.3; 127.7; 126.2; 123.3; 106.4; 72.3; 29.5; 38.8; 31.7; 25.5; 23.6; 16.9.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 573.2959 u; ermittelt: 573.3011  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**2-(Benzylamino)-2,7,7-trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-1-benzopyran-3-carbonsäurecyclohexylester (508)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (368 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Dimedon (**61**) (282 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), Benzylamin (216 mg; 2.02 mmol; 1.01 Äquiv.), Essigsäure (114 µl; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) und 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (302 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) wurden nach Synthesevariante B umgesetzt. Das Gemisch der Diastereomere des Dihydropyrans **508** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (8.7 mg; 0.02 mmol; 1.6%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.17$  (Petrolether/Aceton 4:1);  $R_f = 0.44$  (Petrolether/Aceton + 1% HCOOH)

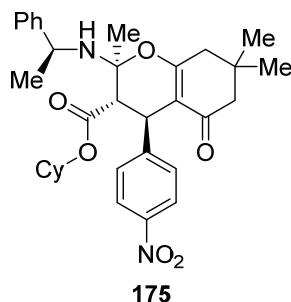
**Smp.:** 142.6 °C

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz, DMSO; [ppm]):  $\delta$  9.52-9.50 (m, 1H); 8.17-8.11 (m, 1H); 8.05-8.02 (d, 1H); 7.63-7.60 (d, 1H); 7.48-7.31 (m, 6H); 4.81-3.80 (m, 4H); 3.37-3.11 (m, 2H); 2.43-0.82 (m, 18H); 0.25 (s, 1H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]):  $\delta$  209.0; 206.4; 167.6; 160.8; 149.5; 146.3; 146.1; 145.8; 138.7; 132.5; 130.4; 128.7; 128.4; 128.0; 127.6; 127.3; 127.1; 123.2; 122.7; 87.8; 74.2; 70.2; 69.6; 52.7; 51.2; 47.1; 45.5; 37.3; 32.1; 31.3; 31.1; 30.6; 29.5; 25.5; 24.9; 24.7; 22.9; 22.7; 22.5.

**HR-MS:** berechnet für  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6^+$ : 547.2803 u; ermittelt: 547.2803  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**(1'*R*)-2,7,7-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2-[(1-phenylethyl)amino]-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-1-benzopyran-3-carbonsäurecyclohexylester (175)**



3-Oxobuttersäurecyclohexylester (**89**) (369 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (303 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.), Dimedon (**61**) (280 mg; 2.00 mmol; 1.00 Äquiv.) und 1-(*R*)-Phenethylamin (**174**) (243 mg; 2.01 mmol; 1.01 Äquiv.) wurden in Methanol (5 mL) gelöst und nach Synthesevariante B umgesetzt. **175** wurde durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als farbloser Feststoff (237 mg; 0.42 mmol; 21%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (Petrolether/Aceton 7:3)

**Smp.:** 151.1 °C

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 8.13-8.10 (d, 2H); 7.33-7.22 (m, 7H); 4.72 (m, 1H); 4.26 (m, 2H); 2.83-2.79 (d, 1H); 2.44-1.91 (m, 4H); 1.77-0.82 (m, 22H).

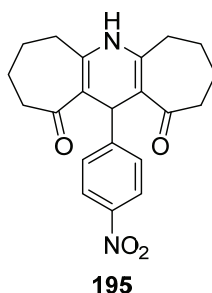
**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; CDCl<sub>3</sub>; [ppm]): δ 196.0; 171.4; 146.6; 128.5; 126.8; 126.2; 123.8; 51.0; 31.6; 31.4; 26.4; 25.3; 23.7; 23.5.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>: 561.2959 u; ermittelt:  $m/z = 561.2966$  [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: **C** 70.69; **H** 7.12; **N** 5.00; ermittelt: **C** 70.40; **H** 7.11; **N** 4.95

**Kristallstruktur:** siehe Anhang

**10-(4-Nitrophenyl)-2-azatricyclo[9.5.0.0<sup>3,9</sup>]hexadeca-1(11),3(9)-dien-8,12-dion (195)**



**Isolierung als Nebenprodukt aus der Synthese von DHP 194 nach Variante C:**

DHP **195** wurde nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (13 mg; 0.04 mmol; 7%) isoliert.

**Gezielte Synthese:**

Durch mikrowellengestützte Synthese nach Variante C wurden Cycloheptan-1,3-dion (**185**) (568 mg; 4.50 mmol; 1.99 Äquiv.), 4-Nitrobenzaldehyd (**90**) (342 mg; 2.26 mmol; 1.00 Äquiv.) und NH<sub>4</sub>OAc (180mg; 2.33 mmol; 1.03 Äquiv.) in Methanol (5 mL) zu DHP **195** umgesetzt. Die Isolierung des DHP **195** erfolgte durch Säulenchromatografie (Chloroform/Metanol 95:5) als gelber Feststoff (120 mg; 0.33 mmol; 14%).

**DC:**  $R_f$  = 0.09 (Petrolether/Aceton 4:1);  $R_f$  = 0.41 (Chloroform/Metanol 95:5)

**Smp.:** 283.3 °C

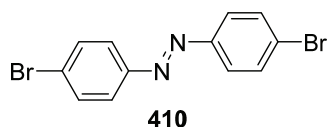
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz; DMSO; [ppm]): δ 9.22 (s, 1H), 8.06 (d, 2H); 7.37(d, 2H); 5.01 (s, 1H); 2.72-2.37 (m, 8H); 1.80-1.61 (m, 8H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75.5 MHz; DMSO; [ppm]): δ 195.4; 155.4; 152.3; 145.4; 128.3; 123.1; 113.2; 36.5; 29.1; 23.0; 20.4.

**HR-MS:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 367.1652 u; ermittelt: 367.1650 [M+H]<sup>+</sup>

**EA:** berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C 68.84; H 6.05; N 7.65; ermittelt: C 68.45; H 6.01; N 7.78.

#### 4,4'-Dibromazobenzol (**410**)



4-Bromanilin (83.4 mg; 0.48 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{MnO}_2$  (170 mg; 1.96 mmol; 4.08 Äquiv.) wurden in Dichlormethan (10 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Braunstein wurde durch Kieselgurfiltration mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL) entfernt und die vereinigten Lösungen am Rotationsverdampfer eingengt. Azoverbindung **410** wurde durch Säulenchromatografie (100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) als Reaktionsprodukt als gelber Feststoff (5.0 mg; 0.01 mmol; 6%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.55$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 176.4 °C

**GC-MS:**  $t_R = 17.7$  min (Methode: B)

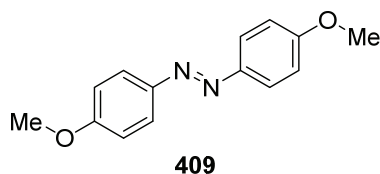
berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2^{*+}$ : 339.9 u; ermittelt:  $m/z = 339.8$   $[\text{M}]^{*+}$

**$^1\text{H-NMR}$** <sup>[318]</sup>: (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.81-7.78 (d, 4H); 7.67-7.64 (d, 4H).

**$^{13}\text{C-NMR}$** : (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  151.4; 132.6; 125.9; 124.6.

**IR:** (ATR;  $[\text{cm}^{-1}]$ ):  $\tilde{\nu}$  2922 (w); 2579 (w); 1470 (w); 1065 (m); 829 (s).

#### 4,4'-Dimethoxyazobenzol (**409**)



4-Methoxyanilin (820 mg; 6.66 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $\text{MnO}_2$  (2.31 g; 26.6 mmol; 3.99 Äquiv.) wurden bei Raumtemperatur in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) umgesetzt. Nach 16 h wurde  $\text{MnO}_2$  durch Filtration über Kieselgur entfernt und mit Dichlormethan (3 x 100 mL) nachgewaschen. Als Reaktionsprodukt wurde Verbindung **409** durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) als gelber Feststoff (229 mg; 0.95 mmol; 29%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.42$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 163.5 °C



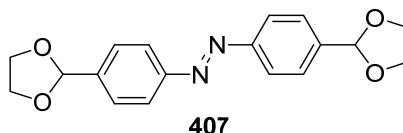
**GC-MS:**  $t_R = 12.4$  min (Methode: A)

berechnet für  $C_{14}H_{14}N_2O_2^{*+}$ : 242.11 u; ermittelt:  $m/z = 242.2$   $[M]^{*+}$

**$^1H$ -NMR**<sup>[319]</sup>: (300 MHz,  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  7.89 (d, 4H); 7.01 (d, 4H); 3.88 (s, 6H).

**$^{13}C$ -NMR**<sup>[319]</sup>: (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  161.7; 147.2; 124.5; 114.3; 55.7.

#### 4,4'-Di(1,3-dioxolan-2-yl)azobenzol (**407**)



Anilin **405** (3.20 g; 19.5 mmol; 1.00 Äquiv.) und  $MnO_2$  (6.88 g; 79.1 mmol; 4.06 Äquiv.) wurden in Dichlormethan (100 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Durch Filtration über Kieselgur mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 100 mL) wurde Braunstein entfernt. Nach Einengen der vereinigten organischen Lösungen am Rotationsverdampfer wurde das Reaktionsprodukt **407** nach Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 7:3) als oranger Feststoff (1.80 g; 5.52 mmol; 57%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.50$  (Petrolether / Aceton 7:3)

**Smp.:** 118.7 °C

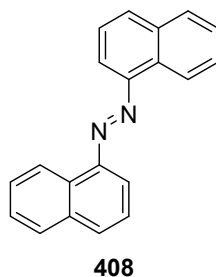
**GC-MS:**  $t_R = 18.04$  min (Methode: A)

berechnet für  $C_{18}H_{18}N_2O_4^{*+}$ : 326.13 u; ermittelt:  $m/z = 326.1$   $[M]^{*+}$

**$^1H$ -NMR:** (300 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.33 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.93 (d, 2H); 7.65-7.58 (m, 4H); 5.90-5.87 (m, 2H); 4.18-4.11 (m, 4H); 4.09-4.03 (m, 4H).

**$^{13}C$ -NMR:** (75.5 MHz;  $CDCl_3$ ; [ppm]):  $\delta$  153.2; 148.8; 144.6; 141.9; 140.9; 139.4; 127.4; 127.1; 127.0; 125.8; 123.1; 122.6; 103.3; 102.8; 65.5.

### 1-(1-Naphthyl)-2-(2-naphthyl)diazon (408)



1-Naphthylamin (137 mg; 0.96 mmol; 1.00 Äquiv.) und Mangandioxid (332 mg; 3.82 mmol; 3.98 Äquiv.) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 16 h wurde durch Filtration über Kieselgur mit Dichlormethan (3 x 100 mL) Braunstein entfernt und die vereinigten Eluate am Rotationsverdampfer eingengt. Durch Säulenchromatografie (Petrolether/Aceton 4:1) wurde Verbindung **408** als brauner Feststoff (5.0 mg; 0.02 mmol; 4%) isoliert.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (Petrolether/Aceton 4:1)

**Smp.:** 257.7 °C

**GC-MS:**  $t_R = 17.0$  min (Methode: A)

berechnet für  $\text{CH}_{14}\text{N}_2^{++}$ : 282.12 u; ermittelt:  $m/z = 282.1$   $[\text{M}]^{++}$

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  8.30 (d, 2H); 8.20 (d, 2H); 8.05 (d, 2H); 7.74-7.52 (m, 8H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75.5 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; [ppm]):  $\delta$  132.1; 129.4; 125.9; 125.2; 121.6; 121.1; 120.4; 119.3.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert
3KR	Dreikomponentenreaktion
4KR	Vierkomponentenreaktion
AcOH	Essigsäure
ADAM	Metalloprotease (engl.: <i>a disintegrin and metalloprotease</i> ) <sup>[320]</sup>
Äquiv.	stöchiometrisches Äquivalent
ATR	IR-Spektroskopie mit ATR (engl.: <i>attenuated total reflection</i> )
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
BODIPY-FL	Bordipyrrromethen
Bu	Butyl-
BuLi	Butyllithium
CCB	Calziumkanalblocker
CD	Zirkulardichroismus
CSL	Transkriptionsfaktor
Cy <sub>3</sub> P	Tricyclohexylphosphin
d	Tag(e)
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatografie
DHP	1,4-Dihydropyridin
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
EA	Elementaranalyse
EC <sub>50</sub>	mittlere effektive Konzentration
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
eGFP	verstärkt grün fluoreszierendes Protein
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ESI	Elektrosprayionisation

ESI-MS	Elektrosprayionisation-Massenspektrometer
Et	Ethyl-
Et <sub>3</sub> N	Triethylamin
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
GC	Gaschromatografie
GSI	$\gamma$ -Sekretase-Inhibitor
h	Stunde(n)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat ( <b>491</b> )
HBA	Wasserstoffbrückenakzeptor
HBD	Wasserstoffbrückendonor
<i>H</i> -Brücke	Wasserstoffbrücke
HCl	Salzsäure
HCS	<i>High-Content-Screening</i>
HMBC	weitreichende <i>C-H</i> -Kopplung <sup>[321]</sup>
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	Korrelation von Protonen mit <sup>13</sup> C-Atomen über nur eine chemische Bindung <sup>[321]</sup>
HTS	<i>High-Throughput-Screening</i>
<i>i</i> -PrOH	<i>iso</i> -Propylalkohol
IR	Infrarotspektroskopie
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
KOAc	Kaliumacetat
KOH	Kaliumhydroxid
KPG-Rührer	kerngezogenes Präzisions-Glasgerät-Rührer
LC-MS	Flüssigchromatografie mit Massenspektrometer
LDA	Lithiumdiisopropylamin
mAB	monoklonale Antikörper
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MeCN	Acetonitril
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol
min	Minute(n)

MKR	Multikomponentenreaktion
MOM	Methoxymethyl-
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
MW	Mikrowelle
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
Naph	Naphthyl-
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid ( <b>329</b> )
NECD	extrazelluläre Domäne des Notch-Rezeptors
NEXT	Notch <i>extracellular truncation</i>
NH <sub>4</sub> Cl	Ammoniumchlorid
NH <sub>4</sub> OAc	Ammoniumacetat
NICD	intrazelluläre Domäne des Notch-Rezeptors
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program</i>
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-
Pip	Piperidin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
<i>R</i> <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
Rh/C	Rhodium auf Aktivkohle
RI	Brechungsindex (engl.: <i>refractive index</i> )
RT	Raumtemperatur
SADF	(2 <i>S</i> )-2-(1-Methoxy-1-methylethyl)-1-pyrrolidin
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
SEAP	<i>secreted embryonic alkaline phosphatase</i>
SiR	Silicorhodamin
smp.	Schmelzpunkt
SPS	<i>solvent purification system</i>
TAD	Transaktivierungsdomäne
T-All	T-Zellen akute lymphoblastische Leukämie

Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TGF β	transformierender Wachstumsfaktor
THF	Tetrahydrofuran
TIC	Totalionenstrom
TMD	Transmembrandomäne
TMS	Trimethylsilyl-
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSN <sub>3</sub>	Trimethylsilylazid
<i>t</i> <sub>R</sub>	Retentionszeit
Ts	Tosyl-
TSTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -( <i>N</i> -succinimidyl)uroniumtetrafluoroborat ( <b>481</b> )
VE-Wasser	vollentsalztes Wasser
Yb(OTf) <sub>3</sub>	Ytterbiumtriflat
Δ <i>t</i> <sub>R</sub>	Retentionszeitunterschied

## 7. Literatur und Quellen

- [1] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, *CA Cancer J. Clin.* **2011**, *61*, 69-90.
- [2] L. O. T. Gainkam, L. Huang, V. Caveliers, M. Keyaerts, S. Hernot, I. Vaneycken, C. Vanhove, H. Revets, P. D. Baetselier, T. Lahoutte, *J. Nucl. Med.* **2008**, *49*, 5788-5795.
- [3] X. Ke, L. Shen, *Front. Lab. Med.* **2017**, *1*, 69-75.
- [4] G. Xu, H. L. McLeod, *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 3314-3324.
- [5] V. V. Padma, *Biomedicine (Taipei)* **2015**, *5*, 1-6.
- [6] D. E. Gerber, *Am. Fam. Physician* **2008**, *77*, 311-319.
- [7] L. A. Garraway, P. A. Jänne, *Cancer Discov.* **2012**, *2*, 214-226.
- [8] W. M. M. V. d. Broeck, 4 ed., Elsevier, **2015**.
- [9] R. Cammack, T. Atwood, P. Campbell, H. Parish, A. Smith, F. Vella, J. Stirling, 2 ed., Oxford University Press, **2008**.
- [10] P. Imming, C. Sinning, A. Meyer, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 821-834.
- [11] L. W. Ellisen, J. Bird, D. C. West, A. L. Soreng, T. C. Reynolds, S. D. Smith, *Cell* **1991**, *66*, 649-661.
- [12] T. H. Morgan, *Am. Nat.* **1917**, *51*, 513-544.
- [13] K. A. Wharton, K. M. Johansen, T. Xu, S. Artavanis-Tsakonas, *Cell* **1985**, *43*, 567-581.
- [14] K. G. Guruharsha, J.-F. Rual, B. Zhai, J. Mintseris, P. Vaidya, N. Vaidya, C. Beekman, C. Wong, D. Y. Rhee, O. Cenaj, E. McKillip, S. Shah, M. Stapleton, K. H. Wan, C. Yu, B. Parsa, J. W. Carlson, X. Chen, B. Kapadia, K. VijayRaghavan, S. P. Gygi, S. E. Celniker, R. A. Obar, S. Artavanis-Tsakonas, *Cell* **2011**, *147*, 690-703.
- [15] M. Lardelli, R. Williams, U. Lendahl, *Int. J. Dev. Biol.* **1995**, *39*, 769-780.
- [16] R. Callahan, A. Raafat, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* **2001**, *6*, 23-36.
- [17] R. Kopan, M. X. G. Ilagan, *Cell* **2009**, *137*, 216-233.
- [18] I. Rebay, R. J. Fleming, R. G. Fehon, L. Cherbas, P. Cherbas, S. Artavian-Tsakonas, *Cell* **1991**, *67*, 687-699.
- [19] E. F. d. Amo, M. Gendron-Maguire, P. J. Swiatek, N. A. Jenkins, N. G. Copeland, T. Gridley, *Genomics* **1993**, *15*, 259-264.
- [20] G. Weinmaster, V. J. Roberts, G. Lemke, *Development* **1992**, *116*, 931-941.
- [21] M. Lardelli, J. Dahlstrand, U. Lendahl, *Mech. Dev.* **1994**, *46*, 123-136.
- [22] H. Uyttendaele, G. Marazzi, G. Wu, Q. Yan, D. Sassoon, J. Kitajewski, *Development* **1996**, *122*, 2251-2259.
- [23] C. E. Lindsell, C. J. Shawber, J. Boulter, G. Weinmaster, *Cell* **1995**, *80*, 909-917.
- [24] C. Shawber, J. Boulter, C. E. Lindsell, G. Weinmaster, *Developmental Biology* **1996**, *180*, 370-376.
- [25] S. L. Dunwoodie, D. Henrique, S. M. Harrison, R. S. Beddington, *Development* **1997**, *124*, 3065-3076.
- [26] J. R. Shutter, S. Scully, W. Fan, W. G. Richards, J. Kitajewski, G. A. Deblandre, *Genes Dev.* **2000**, *14*, 1313-1318.
- [27] L. Miele, T. Golde, B. Osborne, *Curr. Mol. Chem.* **2006**, *6*, 905-918.
- [28] C. M. Blaumueller, H. Qi, P. Zagouras, S. Artavanis-Tsakonas, *Cell* **1997**, *90*, 281-291.
- [29] K. G. Guruharsha, M. W. Kankel, S. Artavanis-Tsakonas, *Nat. Rev. Genet.* **2012**, *13*, 654-666.
- [30] F. Logeat, C. Bessia, C. Brou, O. LeBail, S. Jarriault, N. G. Seidah, A. Israel, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 8108-8112.
- [31] J. S. Mumm, E. H. Schroeter, M. T. Saxena, A. Griesemer, X. Tian, D. J. Pan, *Mol. Cell* **2000**, *5*, 197-206.
- [32] C. Brou, F. Logeat, N. Gupta, C. Bessia, O. LeBail, J. R. Doedens, *Mol. Cell* **2000**, *5*, 207-216.
- [33] M. T. Saxena, E. H. Schroeter, J. S. Mumm, R. Kopan, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 40268-40273.

- [34] K. Tiyanont, T. E. Wales, M. Aste-Amezaga, J. C. Aster, J. R. Engen, S. C. Blacklow, *Structure* **2011**, 19, 546–554.
- [35] K. Tamura, Y. Taniguchi, S. Minoguchi, T. Sakai, T. Tun, T. Furukawa, *Curr. Biol.* **1995**, 5, 1416–1423.
- [36] M. E. Fortini, S. Artavanis-Tsakonas, *Cell* **1994**, 79, 273–282.
- [37] V. Garg, A. N. Muth, J. F. Ransom, M. K. Schluterman, R. Barnes, I. N. King, P. D. Grossfeld, D. Srivastava, *Nature* **2005**, 437, 270–274.
- [38] T. Gridley, *Hum. Mol. Genet.* **2003**, 12, R9–R13.
- [39] A. Louvi, J. F. Arboleda-Velasquez, S. Artavanis-Tsakonas, *Dev. Neurosci.* **2006**, 28, 5–12.
- [40] I. Greenwald, *Curr. Opin. Genetics. Dev.* **1994**, 4, 556–562.
- [41] A. P. Weng, A. A. Ferrando, W. Lee, J. P. M. IV, L. B. Silverman, C. Sanchez-Irizarry, S. C. Blacklow, A. T. Look, J. C. Aster, *Science* **2004**, 306, 269–271.
- [42] F. K. Rae, S. A. Stephenson, D. L. Nicol, J. A. Clements, *Int. J. Cancer* **2000**, 88, 726–732.
- [43] T. P. Dang, A. F. Gazdar, A. K. Virmani, T. Sepetavec, K. R. Hande, J. D. Minna, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 1355–1357.
- [44] S. Santagata, F. Demichelis, A. Riva, S. Varambally, M. D. Hofer, J. L. Kutok, *Cancer Res.* **2004**, 64, 6854–6857.
- [45] Y. Miyamoto, A. Maitra, B. Ghosh, U. Zechner, P. Argani, C. A. Iacobuzio-Donahue, *Cancer Cell* **2003**, 3, 565–576.
- [46] Z. Wang, A. S. Azmi, A. Ahmad, S. Banerjee, S. Wang, F. H. Sarkar, *Cancer Res.* **2009**, 69, 2757–2765.
- [47] E. R. Andersson, U. Lendahl, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, 13, 357–378.
- [48] X. Yuan, H. Wu, H. Xu, H. Xiong, Q. Chu, S. Yu, G. S. Wu, K. Wu, *Cancer Lett.* **2015**, 369, 20–27.
- [49] Y. Ran, F. Hossain, A. Pannuti, C. B. Lessard, G. Z. Ladd, J. I. Jung, L. M. Minter, B. A. Osborne, L. Miele, T. E. Golde, *EMBO Mol. Med.* **2017**, 9, 950–966.
- [50] I. Espinoza, L. Miele, *Pharmacol. Ther.* **2013**, 139, 95–110.
- [51] M. Aste-Amezaga, N. Zhang, J. E. Lineberger, B. A. Arnold, T. J. Toner, M. Gu, *PLoS One* **2010**, 5, e9094.
- [52] O. P. Inc., Vol. 2018, U. S. National Library of Medicine, **2016**.
- [53] O. P. Inc., Vol. 2018, U. S. National Library of Medicine, **2016**.
- [54] J. Ridgway, G. Zhang, Y. Wu, S. Stawicki, W. C. Liang, Y. Chanthery, *Nature* **2006**, 444, 1083–1087.
- [55] Y. Funahashi, S. L. Hernandez, I. Das, A. Ahn, J. Huang, M. Vorontchikhina, *Cancer Res.* **2008**, 68, 4727–4735.
- [56] J. C. Aster, W. S. Pear, S. C. Blacklow, *Annu. Rev. Pathol.* **2008**, 3, 587–613.
- [57] C. Haass, M. G. Schlossmacher, A. Y. Hung, C. Vigo-Pelfrey, A. Mellon, B. L. Ostaszewski, I. Lieberburg, E. H. Koo, D. Schenk, D. B. Teplow, *Nature* **1992**, 359, 322–325.
- [58] J. Cummings, *Biol. Psychiat.* **2010**, 68, 876 – 878.
- [59] R. S. Dood, R. Raman, M. Farlow, T. Iwatsubo, B. Vellas, S. Joffe, K. Kiebertz, F. He, X. Sun, R. G. Thomas, P. S. Aisen, E. Siemers, G. Sethuraman, R. Mohs, *N. Engl. J. Med.* **2013**, 369, 341–350.
- [60] H. F. Dovey, V. John, J. P. Anderson, L. Z. Chen, P. d. S. Andrieu, L. Y. Fang, S. B. Freedman, B. Folmer, E. Goldbach, E. J. Holsztynska, K. L. Hu, K. L. Johnson-Wood, S. L. Kennedy, D. Kholodenko, J. E. Knops, L. H. Latimer, M. Lee, Z. Liao, I. M. Lieberburg, R. N. Motter, L. C. Mutter, J. Nietz, K. P. Quinn, K. L. Sacchi, P. A. Seubert, G. M. Shopp, E. D. Thorsett, J. S. Tung, S. Y. J. Wu, C. T. Yin, D. B. Schenk, P. C. May, L. D. Altstiel, M. H. Bender, L. N. Boggs, T. C. Britton, J. C. Clemens, D. L. Czilli, D. K. Dieckman-McGinty, J. J. Droste, K. S. Fuson, B. D. Gitter, P. A. Hyslop, E. M. Johnstone, W.-Y. Li, S. P. Little, T. E. Mabry, F. D. Miller, B. Ni, J. S. Nissen, W. J. Porter, B. D. Potts, J. K. Reel, D. Stephenson, Y. Su, L. A. Shipley, C. A. Whitesitt, T. Yin, J. E. Audia, *J. Neurochem.* **2001**, 76, 173 - 181.



- [61] J. Yao, C. Qian, T. Shu, X. Zhang, Z. Zhao, Y. Liang, *Cancer Biol. Ther.* **2013**, *14*, 833-839.
- [62] M. Fouladi, C. F. Stewart, J. Olson, L. M. Wagner, A. Onar-Thomas, M. Kocak, *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 3529-3534.
- [63] P. Wei, M. Walls, M. Qiu, R. Ding, R. H. Denlinger, A. Wong, *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 1618-1628.
- [64] L. Luistro, W. He, M. Smith, K. Packman, M. Vilenchik, D. Carvajal, *Cancer. Res.* **2009**, *72*, 7672-7680.
- [65] M. S. M.-P. JA, I. A. Mayer, V. G. Abramson, R. Ismail-Khan, C. L. Arteaga, D. A. Ayers, *Cancer Res.* **2012**, *72*, 280s.
- [66] G. T. Wong, D. Manfra, F. M. Poulet, Q. Zhang, H. Josien, T. Bara, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 12876-12882.
- [67] C. Osipo, P. Patel, P. Rizzo, A. G. Clementz, L. Hao, T. E. Golde, *Oncogene* **2008**, *27*, 5019-5032.
- [68] A. V. Gavai, C. Quesnelle, D. Norris, W.-C. Han, P. Gill, W. Shan, A. Balog, K. Chen, A. Tebben, R. Rampulla, D.-R. Wu, Y. Zhang, A. Mathur, R. White, A. Rose, H. Wang, Z. Yang, A. Ranasinghe, C. D'Arienzo, V. Guarino, L. Xiao, C. Su, G. Everlof, V. Arora, D. R. Shen, M. E. Cvijic, K. Menard, M.-L. Wen, J. Meredith, G. Trainor, L. J. Lombardo, R. Olson, P. S. Baran, J. T. Hunt, G. D. Vite, B. S. Fischer, R. A. Westhouse, F. Y. Lee, *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 523-527.
- [69] A. D. Steg, M. R. Burke, H. M. Amm, A. A. Katre, Z. C. Dobbin, D. H. Jeong, *Oncotarget* **2014**, *5*, 7065-7080.
- [70] C. Xu, B. Bailly-Maitre, J. C. Reed, *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 2656-2664.
- [71] A. Haapasalo, D. M. Kovacs, *J. Alzheimers Dis.* **2011**, *25*, 3 - 28.
- [72] S. Liu, S. Breit, S. Danckwardt, M. U. Muckenthaler, A. E. Kulozik, *Ann. Hematol.* **2009**, *88*, 613-621.
- [73] B. King, T. Trimarchi, L. Reavie, L. Xu, J. Mullenders, P. Ntziachristos, B. Aranda-Orgilles, A. Perez-Garcia, J. Shi, C. Vakoc, P. Sandy, S. S. Shen, A. Ferrando, I. Aifantis, *Cell* **2013**, *153*, 1552-1556.
- [74] A. Malyukova, T. Dohda, N. v. d. Lehr, S. Akhondi, M. Corcoran, M. Heyman, C. Spruck, D. Grandér, U. Lendahl, O. Sangfelt, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 5611-5616.
- [75] G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, **2005**.
- [76] A. Krämer, T. Mentrup, B. Kleizen, E. Rivera-Milla, D. Reichenbach, C. Enzensperger, R. Nohl, E. Täuscher, H. Görls, A. Ploubidou, C. Englert, O. Werz, H.-D. Arndt, C. Kaether, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 731-738.
- [77] T. Eschenhagen, U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig, J. Klauber, *Arzneiverordnungs-Report 2017*, Springer-Verlag GmbH Germany, **2017**.
- [78] L. Bärfacker, A. Kuhl, A. Hillisch, R. Grosser, S. Figueroa-Prez, H. Heckroth, A. Nitsche, J.-K. Ergüden, H. Gielen-Haertwig, K.-H. Schlemmer, J. Mittendorf, H. Paulsen, J. Platzek, P. Kolkhof, *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 1385-1403.
- [79] J. M. Hyman, A. J. Firestone, V. M. Heine, Y. Zhao, C. A. Ocasio, K. Han, M. Sun, P. G. Rack, S. Sinha, J. J. Wue, D. E. Solow-Cordero, J. Jiang, D. H. Rowitch, J. K. Chen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 14132-14137.
- [80] J. Jiang, C. C. Hui, *Dev. Cell* **2008**, *15*, 801-812.
- [81] D. Schade, M. Lanier, E. Willems, K. Okolotowicz, P. Bushway, C. Wahlquist, C. Gilley, M. Mercola, J. R. Cashman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9946-9957.
- [82] S. Ranjbar, O. Firuzi, N. Edraki, O. Shahraki, L. Saso, M. Khoshneviszadeh, R. Miri, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1919-1933.
- [83] D. Paris, C. Bachmeier, N. Patel, A. Quadros, C.-H. Volmar, V. Laporte, J. Ganey, D. Beaulieu-Abdelahad, G. Ait-Ghezala, F. Crawford, M. J. Mullan, *Mol. Med.* **2011**, *17*, 149-162.
- [84] S.-J. Choi, J.-H. Cho, I. Im, S.-D. Lee, J.-Y. Jang, Y.-M. Oh, Y.-K. Jung, E.-S. Jeon, Y.-C. Kim, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2578-2590.
- [85] C. G. Evans, U. K. Jinwal, L. N. Makley, C. A. Dickey, J. E. Gestwicki, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 529-531.
- [86] H. G. O. Alvim, E. N. d. S. Jr., B. A. D. Neto, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 54282-54299.

- [87] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPardo, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- [88] M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347-361.
- [89] R. W. DeSimone, K. S. Currie, S. A. Mitchell, J. W. Darrow, D. A. Pippin, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, *7*, 473-493.
- [90] K. Barabas, R. Milner, D. Lurie, C. Adin, *Vet. Comp. Oncol.* **2008**, *6*, 1-18.
- [91] S. Dasari, P. B. Tchounwou, *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 364-378.
- [92] S. E. Sherman, D. Gibson, A. H. Wang, S. J. Lippard, *Science* **1985**, *230*, 412-417.
- [93] A. Rohilla, G. Khare, A. K. Tyagi, *Sci. Rep.* **2016**, *7*, 1-14.
- [94] J. P. Hughes, S. Rees, S. B. Kalindjian, K. L. Philpott, *Br. J. Pharmacol.* **2011**, *162*, 1239-1249.
- [95] H. Thiel, N. Roewer, *Anästhesiologische Pharmakotherapie*, Georg Thieme Verlag KG, **2014**.
- [96] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637-1638.
- [97] A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1-82.
- [98] R. Kumar, N. H. Andhare, A. Shard, R. Shinha, A. K. Sinha, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19111-19121.
- [99] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.
- [100] R. C. Cioc, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958-2975.
- [101] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27-45.
- [102] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 1317-1319.
- [103] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.
- [104] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129.
- [105] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
- [106] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586.
- [107] K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, *1998*, 661-663.
- [108] S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, *2000*, 424-426.
- [109] R. S. Bon, C. Hong, M. J. Bouma, R. F. Schmitz, F. J. J. d. Kanter, M. Lutz, A. L. Spek, R. V. A. Orru, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759-3762.
- [110] W. Zecher, F. Kröhnke, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 690-697.
- [111] D. L. Comins, A. H. Abdullah, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315-4319.
- [112] R. Yamaguchi, Y. Nakazono, M. Kawanisi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1801-1804.
- [113] E. Piers, M. Soucy, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3563-3564.
- [114] D. L. Comins, A. H. Abdullah, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3392-3394.
- [115] F. W. Flower, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1321-1323.
- [116] A. I. D. Lucas, J. Fernández-Gadea, N. Martín, C. Seoane, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5591-5595.
- [117] V. K. Sharma, S. K. Singh, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 2682-2732.
- [118] G. Babu, P. T. Perumal, *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 16-18.
- [119] R. Nagarajan, S. Chitra, P. T. Perumal, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3419-3423.
- [120] S. Kikuchi, M. Iwai, H. Murayama, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 114-116.
- [121] L.-M. Wang, J. Sheng, L. Zhang, J.-W. Han, Z.-Y. Fan, H. Tian, C.-T. Qian, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1539-1543.
- [122] Z. Havlas, R. Zahradník, *Int. J. Quantum Chem.* **1984**, *26*, 697-619.
- [123] A. R. Katritzky, D. L. Ostercamp, T. I. Yousaf, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5729-5738.
- [124] J. B. Fenn, M. Mann, C. K. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* **1989**, *246*, 64-71.
- [125] V. G. Santos, M. N. Godoi, T. Regiani, F. H. S. Gama, M. B. Coelho, R. O. M. A. d. Souza, M. N. Eberlin, S. J. Garden, *Chemistry* **2014**, *20*, 12808-12816.
- [126] J. E. Gestwicki, C. G. Evans, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2957-2959.
- [127] K.-D. Thomann, *Dtsch. Arztebl.* **2007**, *104*, A2778.
- [128] N. Vargesson, *Birth Defects Res. C Embryo Today* **2015**, *105*, 140-156.

- [129] C. Tian, P. Xiu, Y. Meng, W. Zhao, Z. Wang, R. Zhou, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14305-14313.
- [130] H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1218-1250.
- [131] S. Goldmann, J. Stoltefuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1559-1578.
- [132] A. Glasfeld, P. Zbinden, M. Dobler, S. A. Benner, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5152-5157.
- [133] R. Fossheim, A. Joslyn, A. J. Solo, E. Luchowski, A. Rutledge, D. J. Triggle, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 300-3005.
- [134] J. I. McKenna, L. Schlicksupp, N. R. Natale, R. D. Willett, B. E. Maryanoff, S. F. Flaim, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 473-476.
- [135] S. Goldmann, L. Born, S. Kazda, B. Pittel, M. Schramm, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1413-1418.
- [136] J. J. Baldwin, D. A. Claremon, P. K. Lumma, D. E. McClure, S. A. Rosenthal, R. J. Winquist, E. P. Faison, G. J. Kaczorowski, M. J. Trumble, G. M. Smith, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 690-695.
- [137] G. Franckowiak, M. Bechem, M. Schramm, G. Thomas, *Eur. J. Pharmacol* **1985**, *114*, 223-226.
- [138] S. P. Duddu, R. Mehvar, D. J. W. Grant, *J. Pharm. Res.* **1991**, *8*, 1430-1433.
- [139] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons Inc., **1994**.
- [140] A. J. Repta, M. J. Baltezor, P. C. Bansal, *J. Pharm. Sci.* **1976**, *65*, 238-242.
- [141] M. F. Eichelbaum, B. Testa, A. Somogyi, *Stereochemical Aspects of Drug Action and Disposition*, Springer-Verlag, **2003**.
- [142] L. Wearley, B. Antonacci, A. Cacciapuoti, S. Assenza, I. Chaudry, C. Eckhart, N. Levine, D. Loebenberg, C. Norris, R. Parmegiani, J. Sequeira, T. Yarosh-Tomaine, *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 136-140.
- [143] K. W. Busch, M. A. Busch, *Chiral Analysis*, 1 ed., Elsevier B.V., **2007**.
- [144] B. Loev, M. M. Goodman, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *12*, 363-365.
- [145] H. Meyer, E. Wehinger, F. Bossert, D. Scherling, *Arzneim. Forsch.* **1983**, *33*, 106-112.
- [146] G. Franchowiak, H. Boeshagen, F. Bossert, S. Goldmann, H. Meyer, E. Wehinger, M. Schramm, G. Thomas, R. Towart, (Ed.: B. AG), **1981**.
- [147] M. Kajino, Y. Wada, Y. Nagai, A. Nagaoka, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *37*, 2225-2228.
- [148] J. E. Arrowsmith, S. F. Campbell, P. E. Cross, J. K. Stubbs, R. A. Burges, D. G. Gardiner, K. J. Blackburn, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1696-1702.
- [149] B. Lamm, R. Simonsson, S. Sundell, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6423-6426.
- [150] W. Herrmann, J. Kleinschroth, K. Steiner, *Vol. EP403957* (Ed.: G. AG), **1990**.
- [151] A. Straub, A. Goehrt, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2832-2834.
- [152] A. M. Stalcup, S.-C. Chang, D. W. Armstrong, J. Pitha, *J. Chromatogr.* **1990**, *513*, 181-194.
- [153] Y. Tokuma, T. Fujiwara, H. Noguchi, *J. Pharm. Sci.* **1987**, *76*, 310-313.
- [154] E. Delee, I. Jullien, L. L. Garrec, *J. Chromatogr.* **1988**, *450*, 191-197.
- [155] P. A. Soons, M. C. Roosemalen, D. D. Breimer, *J. Chromatogr.* **1990**, *528*, 343-356.
- [156] I. Ilisz, R. Berkecz, A. Péter, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2008**, *47*, 1-15.
- [157] F. Auria-Luna, E. Marqués-López, R. P. Herrera, *Adv. Synth. Catal* **2017**, *359*, 2161-2175.
- [158] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740-745.
- [159] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97-99.
- [160] M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, *2009*, 1583-1614.
- [161] D. Enders, S. Müller, A. S. Demir, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6437-6440.
- [162] H. Ikawa, A. Kadoiri, Y. Sekine, *Vol. EP0403957* (Ed.: F. Inc.), **1990**.
- [163] P. T. Franke, R. L. Johansen, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 216-224.
- [164] A. Noole, M. Borissova, M. Lopp, T. Kanger, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1538-1545.

- [165] J. Moreau, A. Dubocq, C. Hubert, J.-P. Hurvois, J.-L. Renaud, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8647-8650.
- [166] P. M. Phiko, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2009**.
- [167] K. Yoshida, T. Inokuma, K. Takasu, Y. Takemoto, *Synlett* **2010**, *2010*, 1865-1869.
- [168] J. Jiang, J. Yu, X. X. Sun, Q. Q. Rao, L. Z. Gong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2492-2496.
- [169] J. Jiang, J. Yu, X. X. Sun, Q. Q. Rao, L. Z. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458-2462.
- [170] D. An, Z. Zhu, G. Zhang, Y. Gao, J. Gao, X. Han, L. Zheng, S. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 897-906.
- [171] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akademischer Verlag, **1996**.
- [172] P. Muller, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1077-1184.
- [173] M. J. S. Dewar, R. C. Dougherty, in *Perturbation Theory*, Springer, Boston, MA, **1975**.
- [174] J. R. Deschamps, *Life Sci.* **2010**, *86*, 585-589.
- [175] C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.
- [176] R. Garcia-Serna, J. Mestre, *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 99-106.
- [177] G. R. Rosania, K. Shedden, N. Zheng, X. Zhang, *J. Cheminform.* **2013**, *5*, 1-15.
- [178] K. Chen, X. Chen, *Curr. Top. Med. Chem.* **2010**, *10*, 1227-1236.
- [179] G. Lukinavičius, G. Y. Mitronova, S. Schnorrenberg, A. N. Butkevich, H. Barthel, V. N. Belov, S. W. Hella, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3324-3334.
- [180] N. Dorh, S. Zhu, K. B. Dhungana, R. Pati, F.-T. Luo, H. Liu, A. Tiwari, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 1-10.
- [181] M. Schenone, V. Dančík, B. K. Wagner, P. A. Clemons, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 232-240.
- [182] S. Won, S.-B. Saun, S. Lee, S. G. Lee, K. Kim, Y. Han, *Sci. Rep.* **2013**, 3189.
- [183] S. Hong, Y. Shin, M. Jung, M. W. Ha, Y. Park, Y.-J. Lee, J. Shin, K. B. Oh, S. K. Lee, H.-G. Park, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *96*, 218-230.
- [184] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- [185] M. R. Crampton, I. A. Robotham, *J. Chem. Res. (S)* **1997**, *0*, 22-23.
- [186] D. H. Ripin, D. A. Evans, *Vol. 2017*, **2005**.
- [187] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie, Vol. 4. Auflage*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2005**.
- [188] B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.
- [189] C. Ltd., MarvinSketch 17.12.0 ed., ChemAxon Ltd., **2017**.
- [190] G. V. Perez, A. L. Perez, *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 910-914.
- [191] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Vol. 3*, Springer US, **1993**.
- [192] F. G. Bordwell, D. Algrim, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507-2508.
- [193] R. v. Schilling, D. Vorländer, *Liebigs Ann. Chem.* **1899**, *308*, 184-209.
- [194] F. M. Wong, J. R. Keeffe, W. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3561-3564.
- [195] E. M. Arnett, J. A. H. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 809-812.
- [196] W. N. Olmstead, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3299-3305.
- [197] F. H. B. Eistert, K. Schank, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1963**, 55-67.
- [198] F. G. Bordwell, G. Z. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8398-8401.
- [199] PerkinElmer, 14.0.0.117 ed., CambridgeSoft, **2017**.
- [200] J. William H. Saunders, T. A. Ashe, *J. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4473-4478.
- [201] B. Eistert, F. Haupter, K. Schank, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 55-67.
- [202] B. Eistert, K. Schank, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 429-432.
- [203] B. Eistert, W. Reiss, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 92-108.
- [204] Ch. Tamm, R. Albrecht, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 768-782.
- [205] K. Schank, B. Eistert, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1414-1430.
- [206] R. S. Rasmussen, D. Tunnicliff, R. R. Brattain, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1068-1072.

- [207] C. G. Evans, U. K. Jinwal, L. N. Makley, C. A. Dickey, J. E. Gestwicki, *Chemical Communications* **2011**, 529-531.
- [208] R. Williams, C. Lyman, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1911-1912.
- [209] R. Y. Tsien, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 509-544.
- [210] M. E. Tanenbaum, L. A. Gilbert, L. S. Qi, J. S. Weissman, R. D. Vale, *Cell* **2014**, *159*, 635-646.
- [211] R. A. Cinelli, A. Ferrari, V. Pellegrini, M. Tyagi, M. Giacca, F. Beltram, *Photochem. Photobiol.* **2000**, *71*, 771-776.
- [212] J. Lippincott-Schwartz, L. C. Yuan, J. S. Bonifacio, R. D. Klausner, *Cell* **1989**, *56*, 801-813.
- [213] S. N. Rampersad, *Sensors (Basel)* **2012**, *12*, 12347-12360.
- [214] B. A. Tannous, J. Teng, *Biotechnol. Adv.* **2011**, *29*, 997-1003.
- [215] B. A. Tannous, *Nat. Protoc.* **2009**, *4*, 582-591.
- [216] T. T. Talele, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712-8756.
- [217] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102-103.
- [218] W. Dong, X. Jin, W. Xu, J. Yang, J. Lu, Y. Fu, L. Xie, Q. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6287-6289.
- [219] P. Lipp, J. Buchkremer, H. Seeles, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *499*, 1-25.
- [220] G. Wuitschik, E. M. Carreira, B. Wagner, H. Fischer, I. Parrilla, F. Schuler, M. Rogers-Evans, K. Müller, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3227-3246.
- [221] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637-1641.
- [222] J. A. Ragan, T. W. Makowski, D. J. a. Ende, P. J. Clifford, G. R. Young, A. K. Conrad, S. A. Eisenbeis, *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 379-381.
- [223] M. C. Pirrung, N. J. G. Webster, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3603-3613.
- [224] V. T. Ramakrishnan, D. Thiurumalai, P. Murugan, *Indian J. Chem.* **2006**, *45B*, 335-338.
- [225] A. H. Blatt, *Chem. Rev.* **1933**, *12*, 215-260.
- [226] M. Takhi, H. Subramanya, P. S. Kumar, (Ed.: A. D. T. Limited), **2013**.
- [227] T. Ohwada, N. Tani, Y. Sakamaki, Y. Kabasawa, Y. Otani, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, *110*, 4206-4211.
- [228] J. L. Kenwright, W. R. J. D. Galloway, L. Wortmann, D. R. Spring, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1508-1516.
- [229] R. Li, M. Zeller, C. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1820-1825.
- [230] A. Rioz-Martínez, G. d. Gonzalo, D. E. T. Pazmiño, M. W. Fraaije, V. Gotor, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 2526-2532.
- [231] A. S. Demir, A. Aybey, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11256-11261.
- [232] P. Sykes, *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*, Vol. 9, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1988**.
- [233] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087-2088.
- [234] T. Kappe, W. Golser, M. Hariri, W. Stadlbauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1585-1594.
- [235] D. A. Buckingham, C. R. Clark, R. H. McKeown, W. Ooi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *0*, 1440-1441.
- [236] K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. M. Maharramov, M. M. Kurbanov, A. V. Gurbanov, A. J. L. Pombeiro, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *265*, 1-37.
- [237] S. Kumar, P. Sharma, K. K. Kapoor, M. S. Hundal, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 536-542.
- [238] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Shore, *Organische Chemie*, Vol. 4. Auflage, Wiley-VCH, **2005**.
- [239] P. Jutzi, *Chem. Unserer Zeit* **1981**, *15*, 149-154.
- [240] H. C. Brown, V. Varma, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1631-1636.
- [241] J. S. Cha, S. J. Moon, J. H. Park, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7514-7515.
- [242] R. J. Clemens, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2431-2435.
- [243] W. A. Carroll, K. A. Agrios, R. J. Altenbach, S. A. Buckner, Y. Chen, M. J. Coghlan, A. V. Daza, I. Drizin, M. Gopalkrishnan, R. F. Henry, M. E. Kort, O. R. Kym, I. Milicic,

- J. C. Smith, R. Tang, S. C. Turner, K. L. Whiteaker, H. Zhang, J. P. Sullivan, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3180-3192.
- [244] L. Weiler, S. N. Huckin, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
- [245] C. R. Hauser, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6360-6363.
- [246] D. E. Rickert, *Drug Metab. Rev.* **1987**, *18*, 23-53.
- [247] C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Xikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207-1216.
- [248] R. Taylor, A. Mullaley, G. W. Mullier, *J. Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 197-213.
- [249] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
- [250] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.
- [251] D. Richter, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1958-1961.
- [252] J. F. Hartwig, S. Richards, D. Baranao, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626-3633.
- [253] D. J. Procter, J. A. Fernández-Salas, A. J. Eberhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 790-793.
- [254] O. V. Maltsev, V. Walter, M. J. Brandl, L. Hintermann, *Synthesis* **2013**, *45*, 2763-2767.
- [255] J. Roppe, N. D. Smith, D. Huang, L. Tehrani, B. Wang, J. Anderson, J. Brodtkin, J. Chung, X. Jiang, C. King, B. Munoz, M. A. Varney, P. Prasit, N. D. P. Cosford, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645-4648.
- [256] D. Cantillo, B. Gutmann, C. O. Kappe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4465-4475.
- [257] P. Tosco, B. Rolando, R. Fruttero, Y. Henchoz, S. Martel, P.-A. Carrupt, A. Gasco, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 468-482.
- [258] L. M. Lima, E. J. Barreiro, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23-49.
- [259] A. M. Mfuh, O. V. Larionov, *Curr. Med. Chem.* **2015**, *22*, 2819-2857.
- [260] H. P. Kokatla, P. F. Thomson, S. Bae, V. R. Doddi, M. K. Lakshman, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7842-7848.
- [261] R. Frank, G. Bahrenberg, T. Christoph, B. Lesch, (Ed.: G.-E. GmbH), **2013**.
- [262] E. N. Trachtenberg, C. H. Nelson, J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1653-1658.
- [263] M. H. Davey, V. Y. Lee, R. D. Miller, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976-4979.
- [264] K. N. Lee, Z. Lei, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5599-5605.
- [265] D. A. Evans, H.-J. Song, K. R. Fandrick, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3351-3354.
- [266] X. Tian, C. Zhang, Q. Xu, Z. Li, X. Shao, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3320-3323.
- [267] A. Defoin, *Synthesis* **2004**, *2004*, 706-710.
- [268] G. d. Silva, E. M. Kennedy, B. Z. Dlugogorski, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 167-179.
- [269] S. Uršić, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 131-138.
- [270] H. J. Shine, H. Zmuda, H. Kwart, A. G. Horgan, M. Brechbielt, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5181-5184.
- [271] E. Merino, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 3835-3853.
- [272] K. Ueno, S. Akiyoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3670-3672.
- [273] K. K. Laali, G. Aridoss, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8088-8094.
- [274] B. Ranjibar, P. Gill, *Chem. Biol. Drug Des.* **2009**, *74*, 101-120.
- [275] S. A. Verlag, **1999**.
- [276] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.
- [277] M. R. Winkle, R. C. Ronald, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2101-2108.
- [278] C.-S. Da, H. Li, Y.-H. Xiao, X. Li, Y.-N. Su, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7398-7401.
- [279] B. Li, P. Chiu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 3932-3937.
- [280] Y. Xu, G. C. Clarkson, G. Docherty, C. L. North, G. Woodward, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8079-8087.
- [281] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Vol. 4, Wiley-Interscience, **2007**.
- [282] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- [283] P. J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253-2256.

- [284] D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722-9723.
- [285] T. Akiyama, M. Yamanaka, J. Itoh, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
- [286] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056-2075.
- [287] B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science* **2013**, *340*, 457-460.
- [288] T. Farooq, L. K. Sydnes, K. W. Törnroos, B. E. Haug, *Synthesis* **2012**, *44*, 2070-2078.
- [289] T. Feuerhake, Friedrich-Schiller-Universität Jena **2016**.
- [290] J. Johnson, M. T. Z. Spence, 11 ed., Life Technologies Corporation, **2010**.
- [291] S. Li, L. Wang, F. Yu, Z. Zhu, D. Shobaki, H. Chen, M. Wang, J. Wang, G. Qin, U. J. Erasquin, L. Ren, Y. Wang, C. Cai, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2107-2114.
- [292] C. Torres-García, M. Díaz, D. Blasilmmaculada, F. Fernández, X. Ariza, J. Farràs, P. Lloyd-Williams, M. Royo, E. Nicolás, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2012**, *18*, 7-19.
- [293] A. Sharma, I. Ramos-Tomillero, A. El-Faham, E. Nicolas, H. Rodriguez, B. G. d. I. Torre, F. Albericio, *ChemistryOPEN* **2017**, *6*, 168-177.
- [294] M. Lipsitch, E. T. Tchetgen, T. Cohen, *Epidemiology* **2010**, *21*, 383-388.
- [295] C. L. Andrew, A. R. Klemm, J. B. Lloyd, *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1997**, *1330*, 71-82.
- [296] N. J. Yang, M. J. Hinner, *Methods Mol. Biol.* **2015**, *1266*, 29-53.
- [297] E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606-631.
- [298] D. S. Hage, *Clin. Chem.* **1999**, *45*, 593-615.
- [299] G. Elia, *Proteomics* **2008**, *8*, 4012-4024.
- [300] W. Dejonghe, E. Russinova, *Front Plant Sci.* **2014**, *5*, 1-11.
- [301] Y. Wang, A. Cornett, F. J. King, Y. Mao, F. Nigsch, C. G. Paris, F. McAllister, J. L. Jenkins, *Cell Chem. Biol.* **2016**, *23*, 862-874.
- [302] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg, *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- [303] S. Iwasa, S. Chanthamath, S. Ozaki, K. Shibatomi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3012-3015.
- [304] H.-W. Xu, G.-Y. Li, M.-K. Wong, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5349-5352.
- [305] H. Brintzinger, J. Janecke, *Chemische Berichte* **1950**, *83*, 103-106.
- [306] J. C. Menéndez, V. Sridharan, M. Ruiz, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1053-1057.
- [307] M. P. G. C. KGAA, U. Abel, B. Krueger, H. Kubas, U. Meyer, R. Zemribo, C. Goddard, (Ed.: M. P. G. C. KGAA), **2012**.
- [308] M. Qudrat-i-khuda, *J. Chem. Soc.* **1929**, *0*, 713-721.
- [309] B. Lu, C. Li, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070-14072.
- [310] K. Jyothish, Q. Wang, W. Zhanga, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2073-2078.
- [311] L. Katz, W. E. Hamli, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2801-2802.
- [312] R. J. Dummel, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1007-1009.
- [313] T. H. Fife, L. K. Jao, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1492-1495.
- [314] G. A. Molander, L. N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4402-4413.
- [315] P. Rohland, Friedrich-Schiller-Universität Jena **2014**.
- [316] T. R. Wu, L. Shen, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701-2704.
- [317] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082-6083.
- [318] Y. Kageyama, S. Murata, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3140-3147.
- [319] M. C. Carreno, G. F. Mudarra, E. Merino, M. Ribagorda, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3413-3416.
- [320] N. Giebeler, P. Zigrino, *Toxins (Basel)* **2016**, *8*, 122.
- [321] M. Findeisen, U. Siehl, S. Berger, *Chem. unserer Zeit* **2017**, *51*, 392-400.

## 8. Spektren

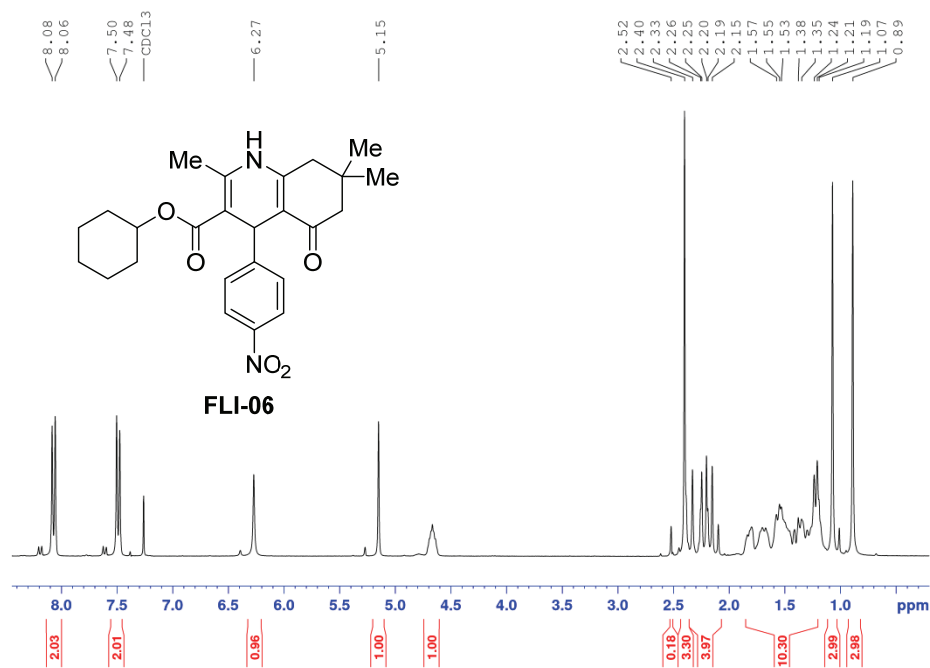


Abbildung 290: <sup>1</sup>H-Spektrum des DHP FLI-06 in CDCl<sub>3</sub>

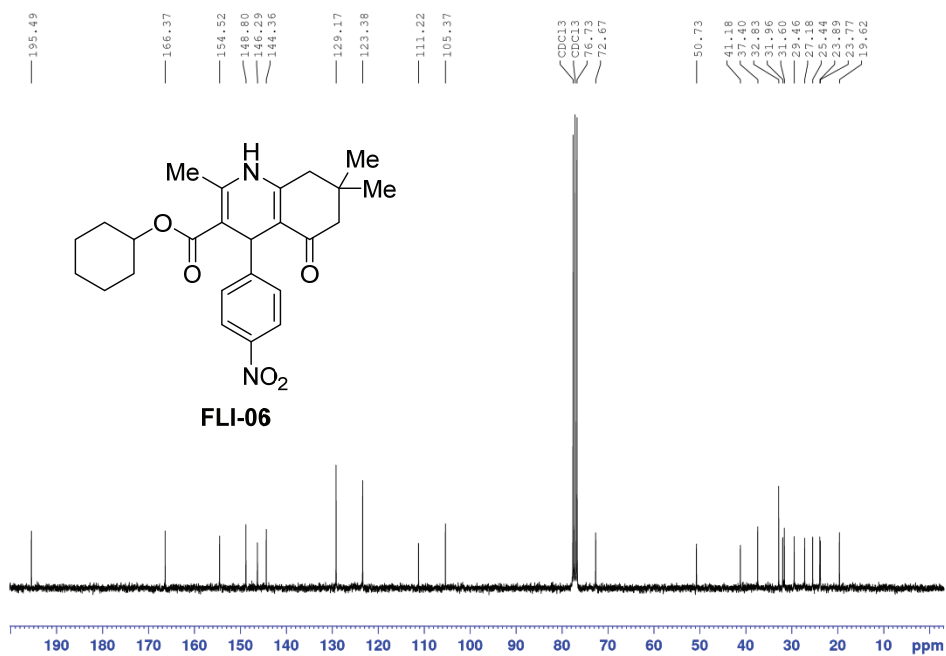


Abbildung 291: <sup>13</sup>C-Spektrum des DHP FLI-06 in CDCl<sub>3</sub>



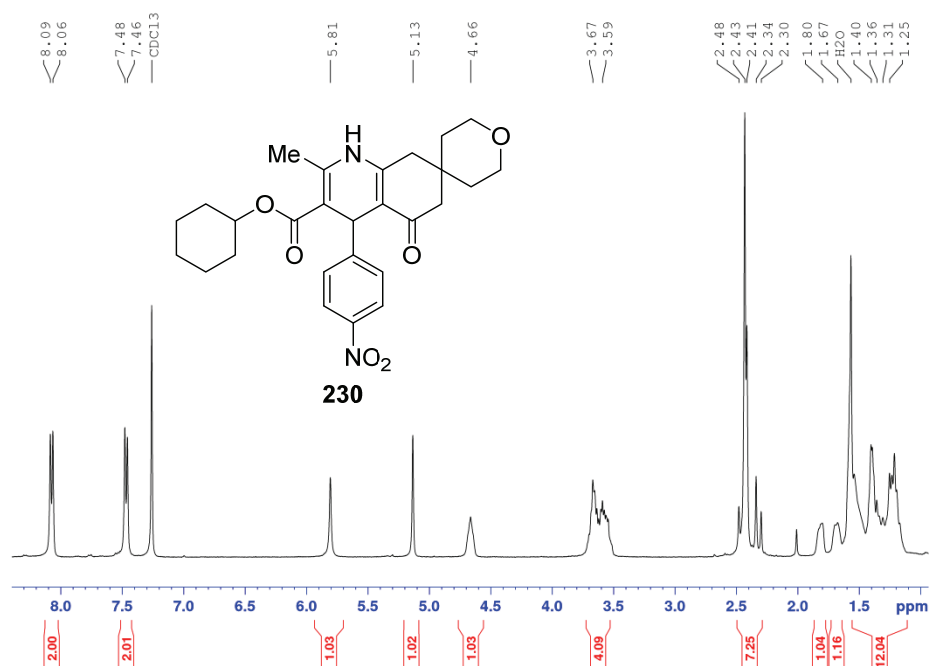


Abbildung 292: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **230** in CDCl<sub>3</sub>

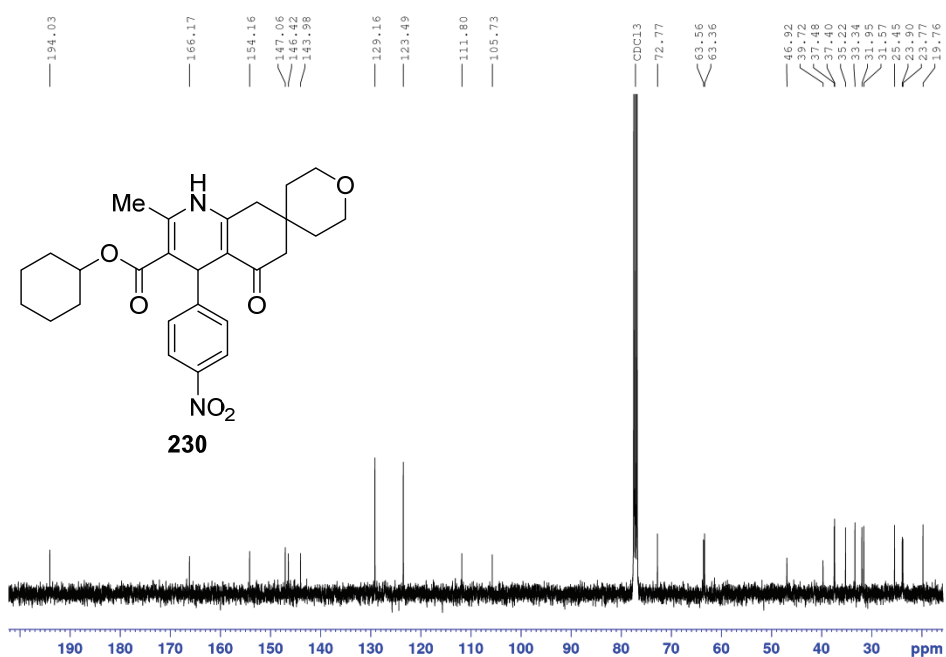


Abbildung 293: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **230** in CDCl<sub>3</sub>

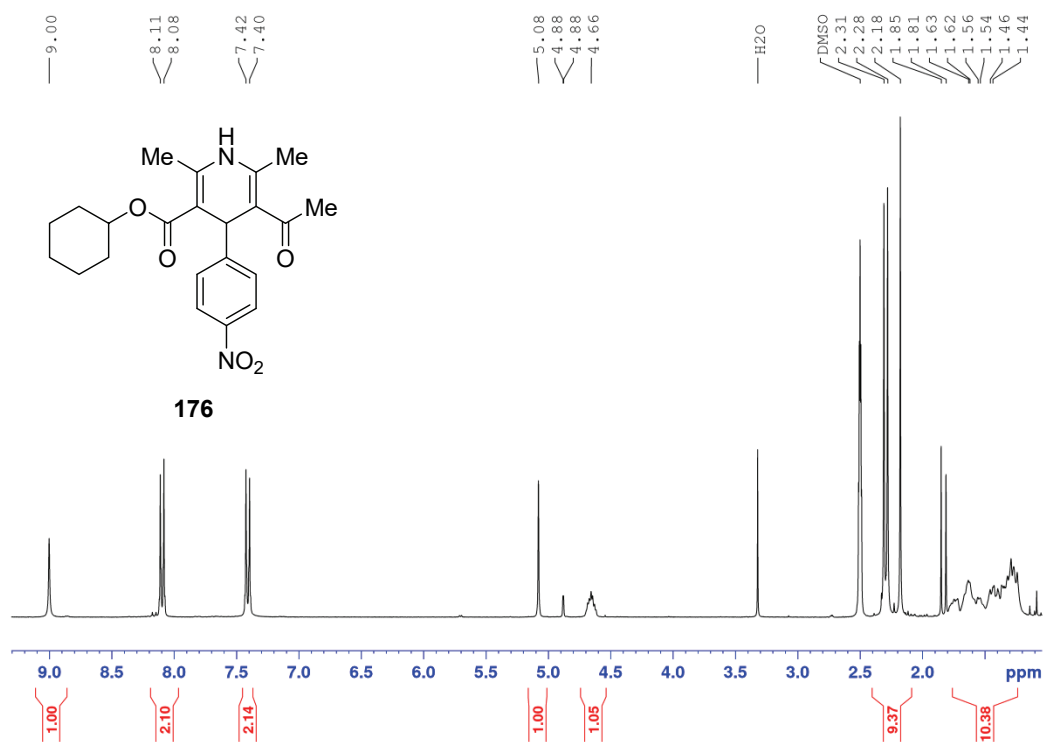


Abbildung 294: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 176 in DMSO

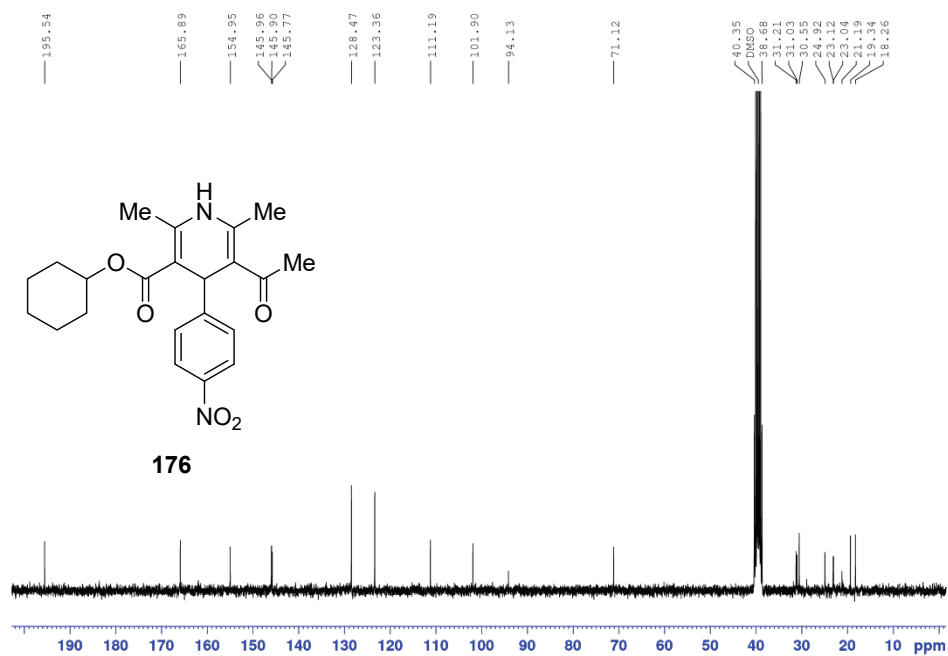


Abbildung 295: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 176 in DMSO

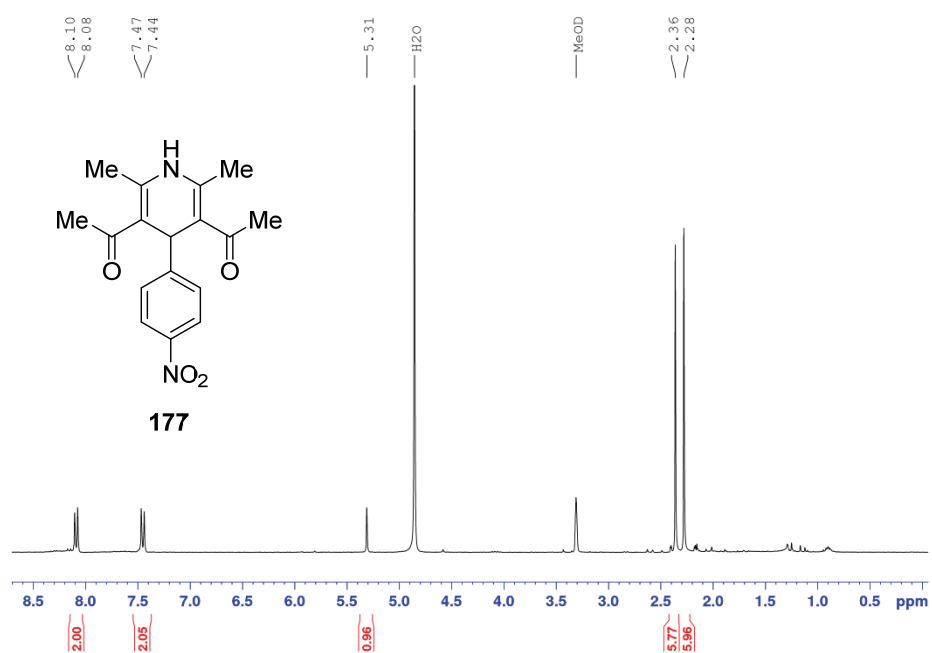


Abbildung 296: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **177** in MeOD

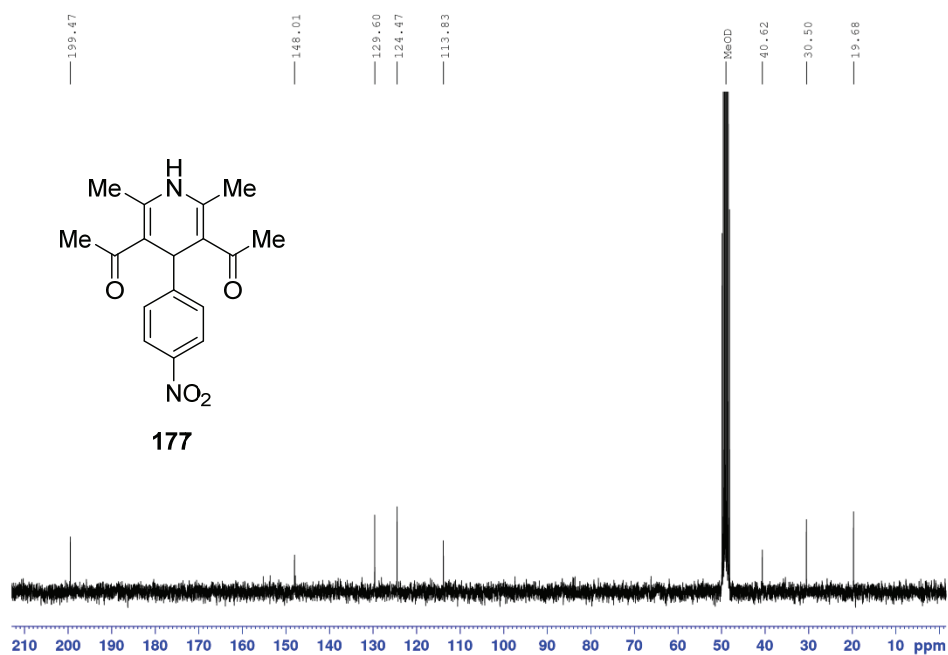


Abbildung 297: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **177** in MeOD

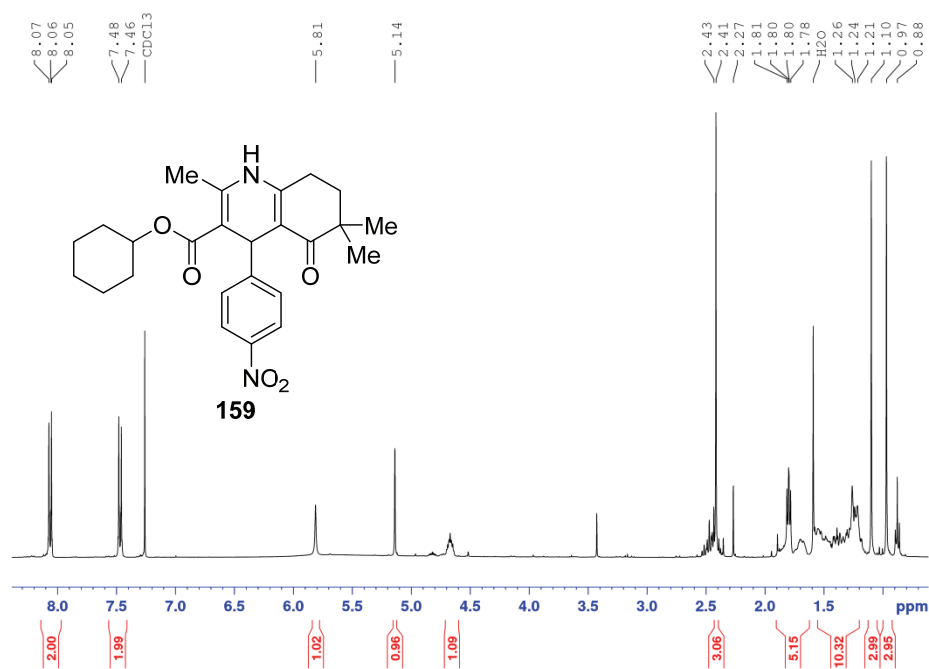


Abbildung 298: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **159** in CDCl<sub>3</sub>

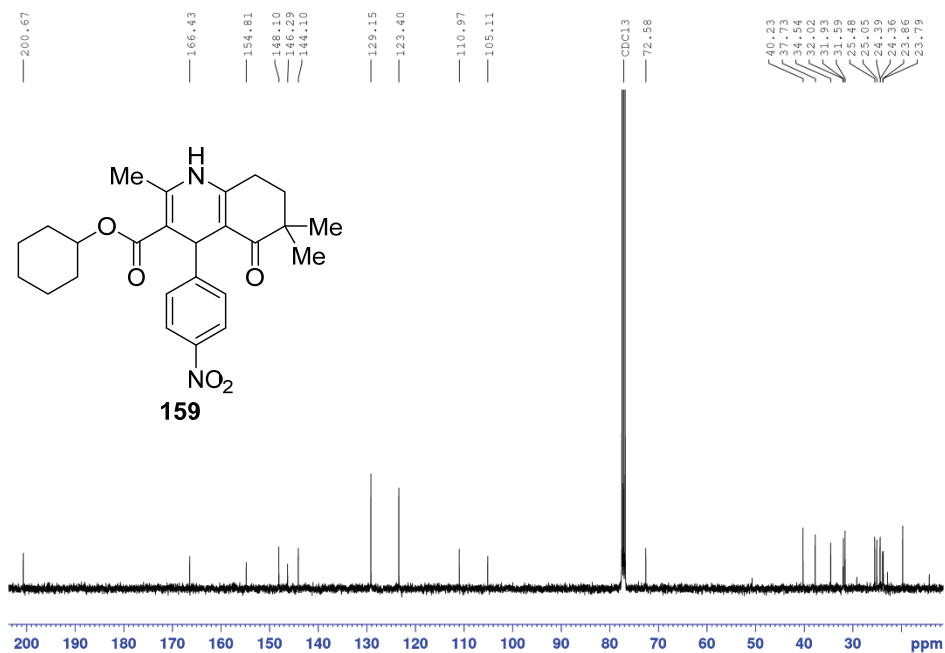


Abbildung 299: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **159** in CDCl<sub>3</sub>

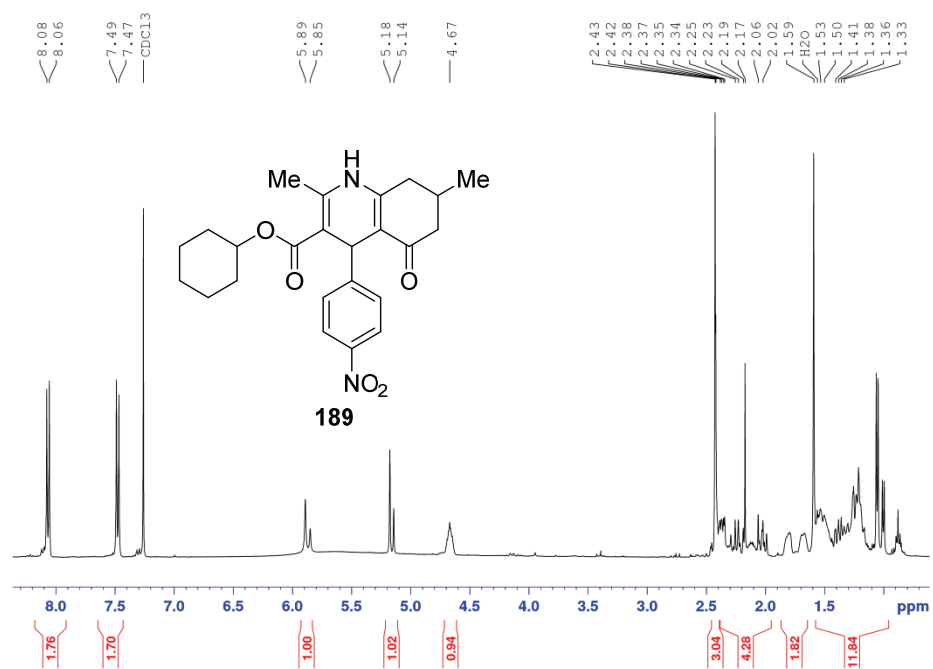


Abbildung 300: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 189 in CDCl<sub>3</sub>

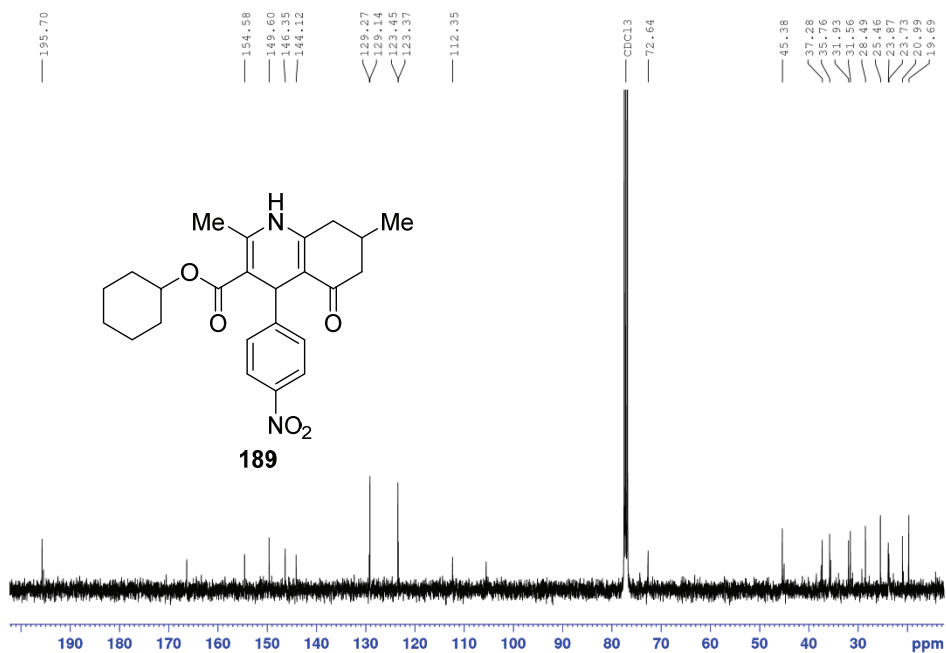


Abbildung 301: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 189 in CDCl<sub>3</sub>

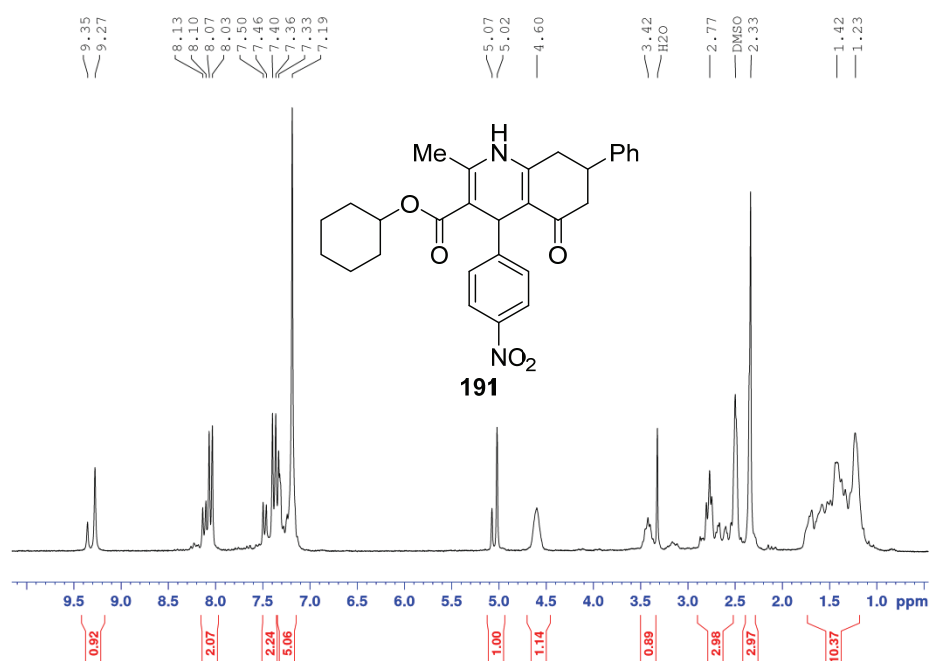


Abbildung 302: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **191** in DMSO

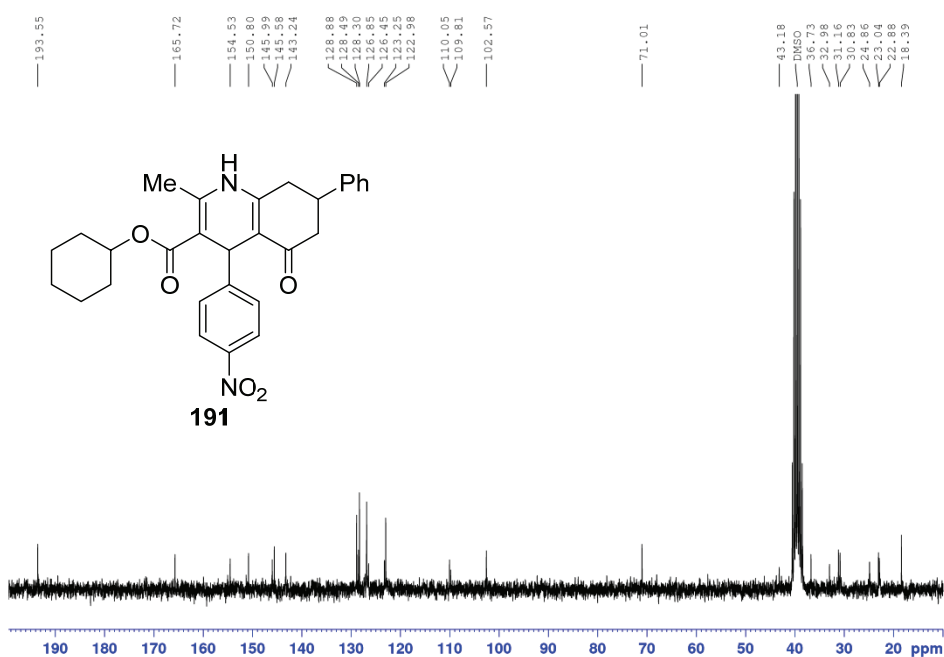


Abbildung 303: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **191** in DMSO

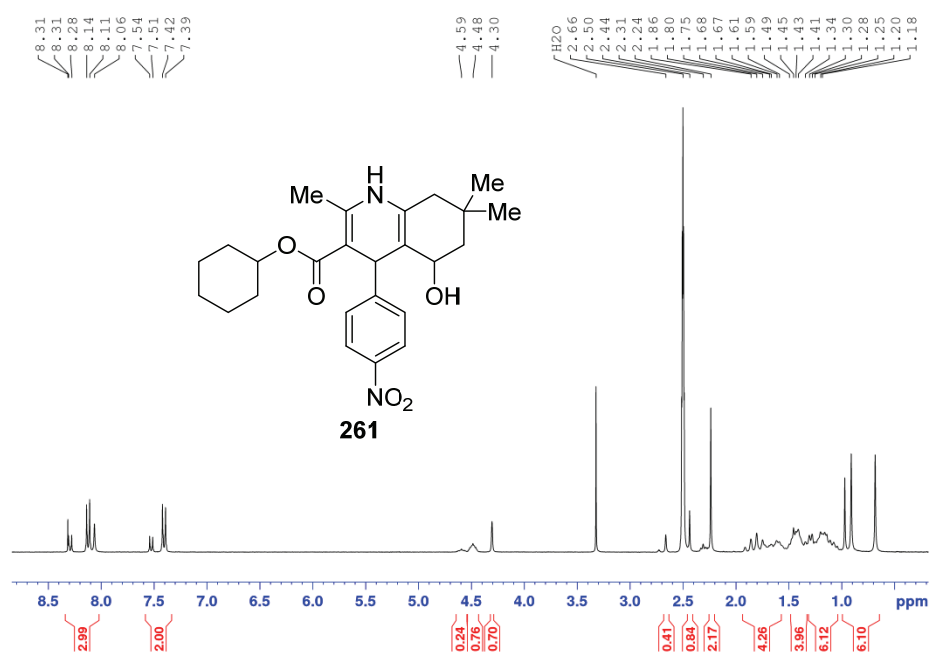


Abbildung 304: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 261 in DMSO

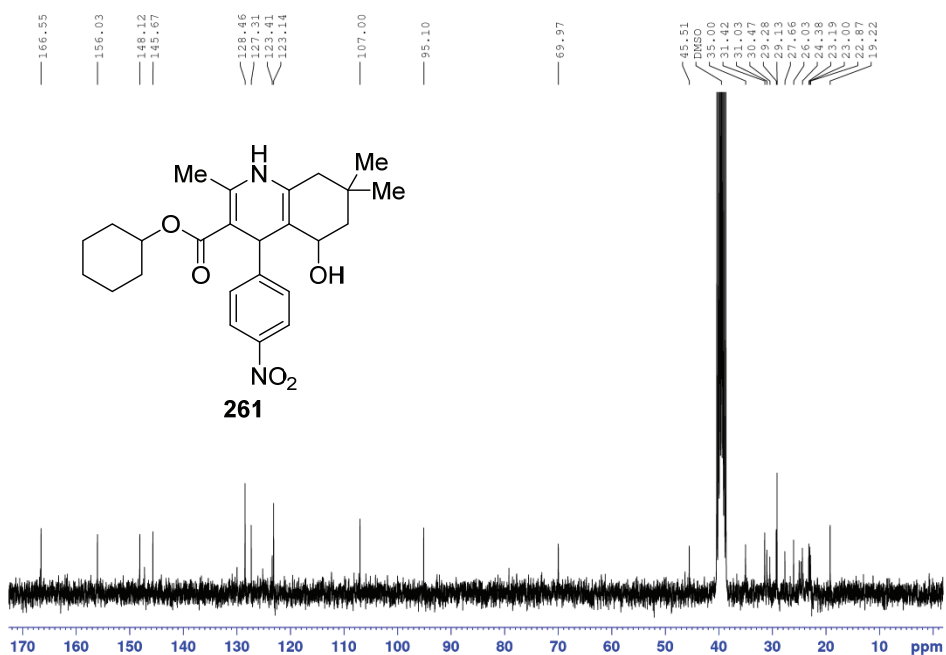


Abbildung 305: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 261 in DMSO

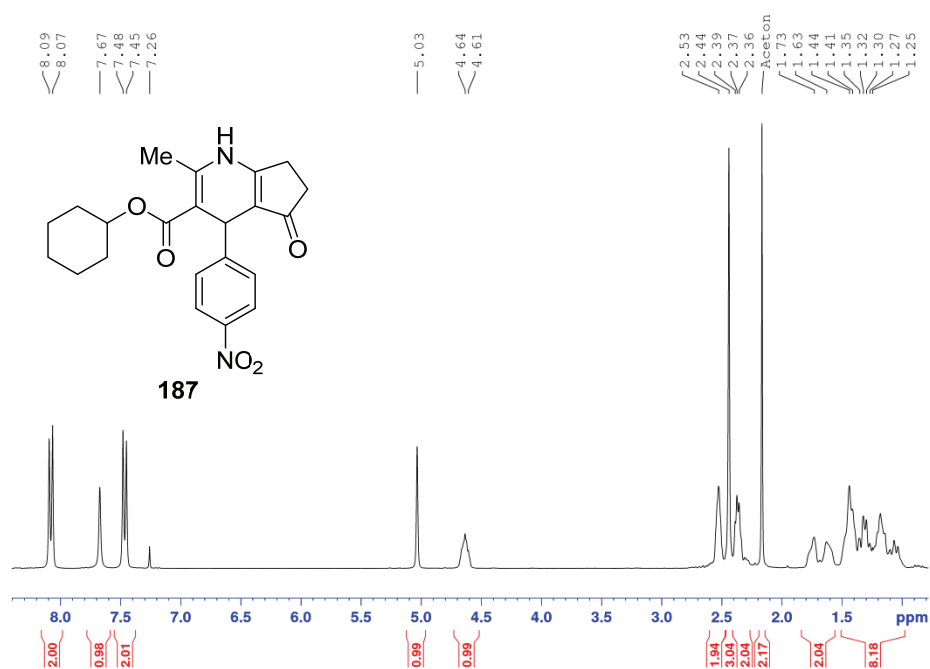


Abbildung 306: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **187** in CDCl<sub>3</sub>

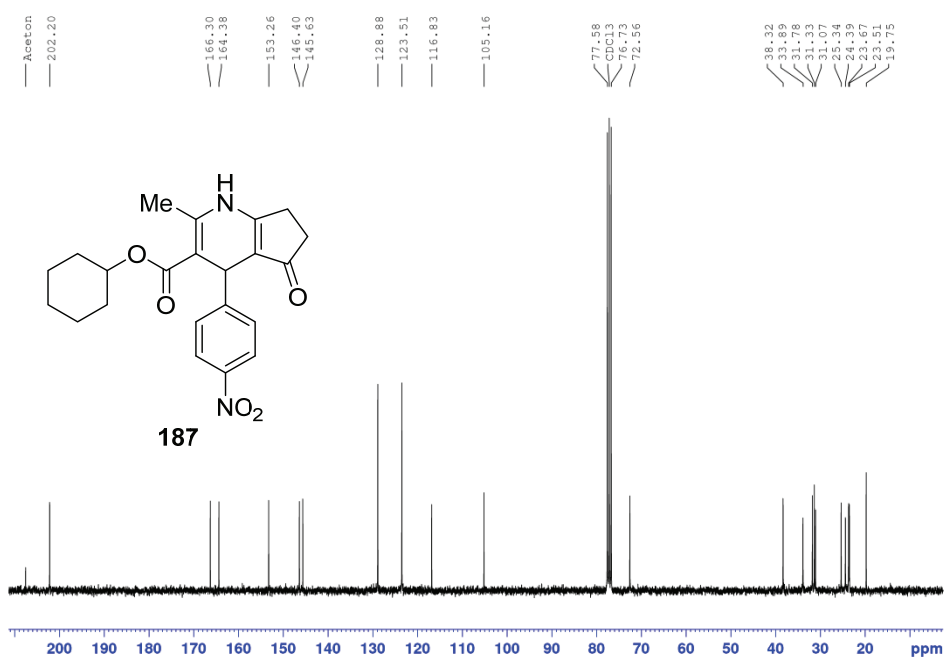


Abbildung 307: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **187** in CDCl<sub>3</sub>



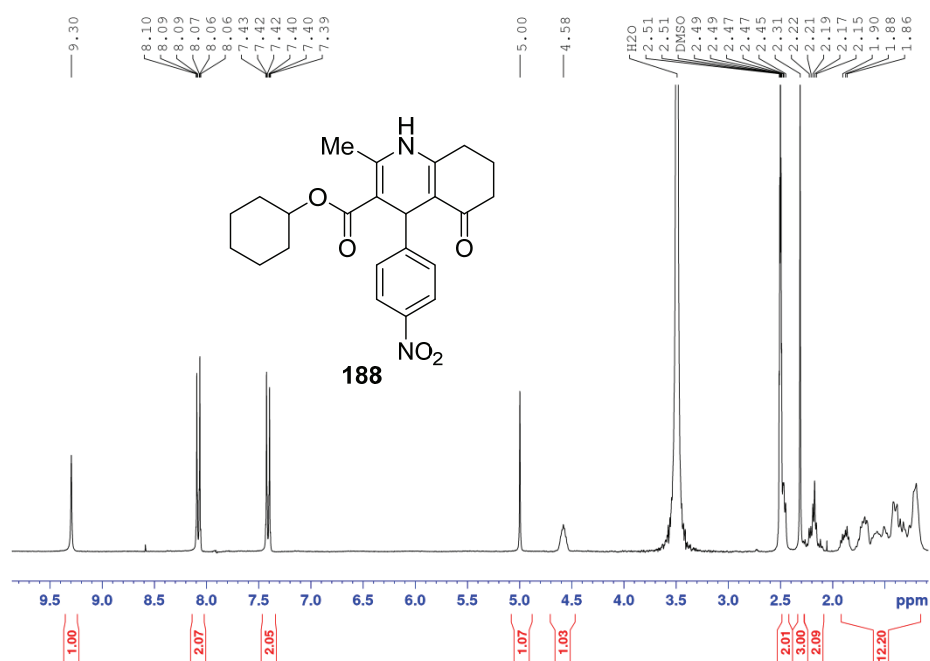


Abbildung 308: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **188** in DMSO

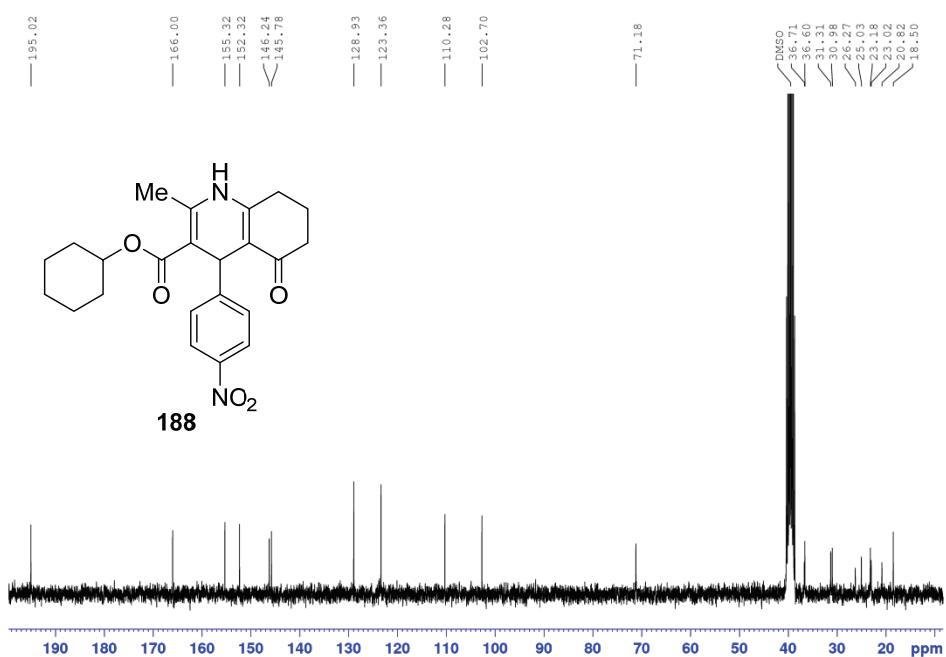


Abbildung 309: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **188** in DMSO

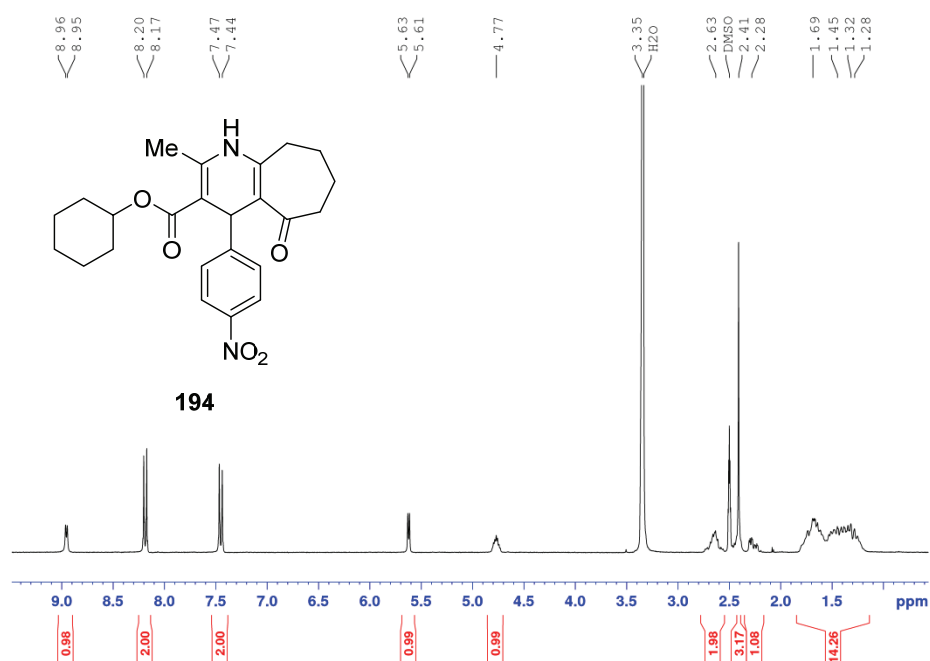


Abbildung 310: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **194** in DMSO

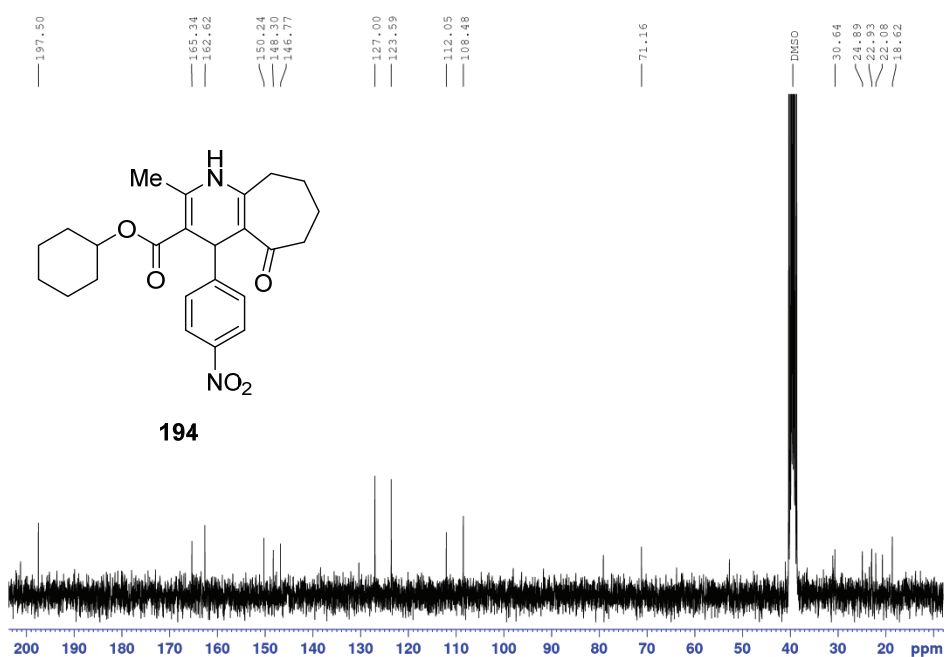


Abbildung 311: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **194** in DMSO

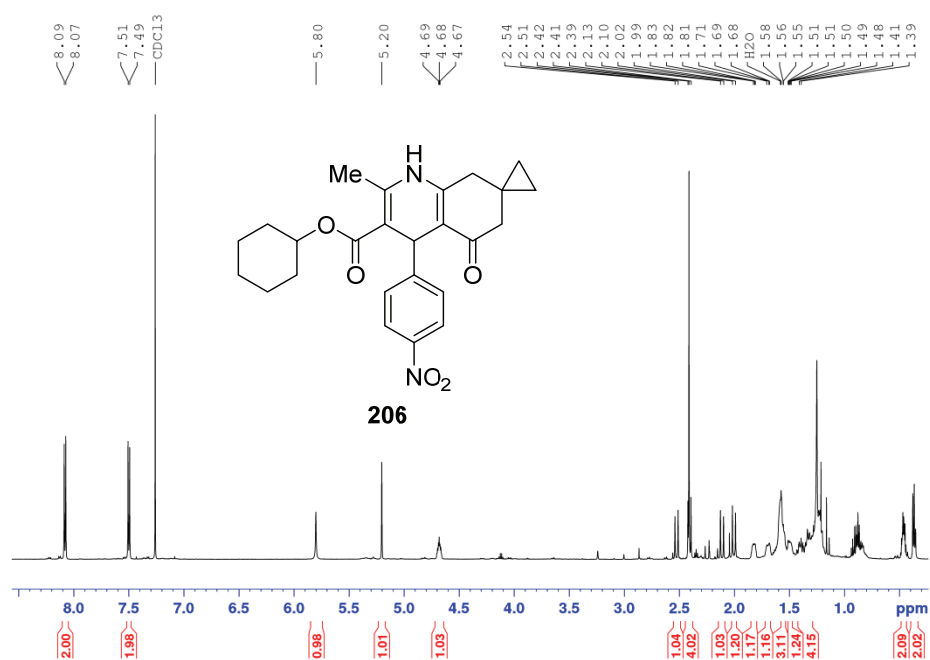


Abbildung 312: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **206** in CDCl<sub>3</sub>

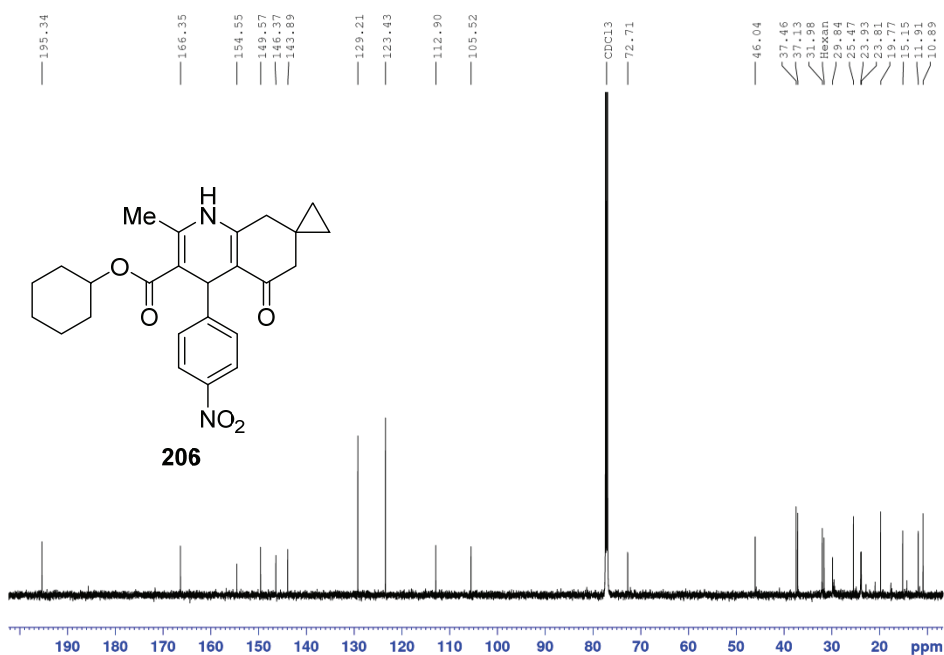


Abbildung 313: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **206** in CDCl<sub>3</sub>

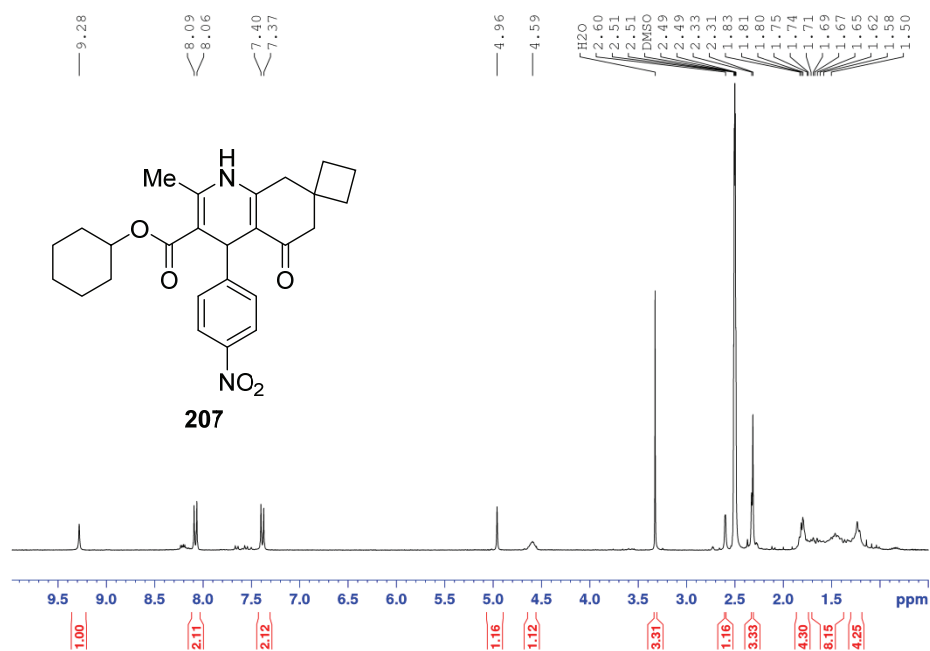


Abbildung 314: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **207** in DMSO

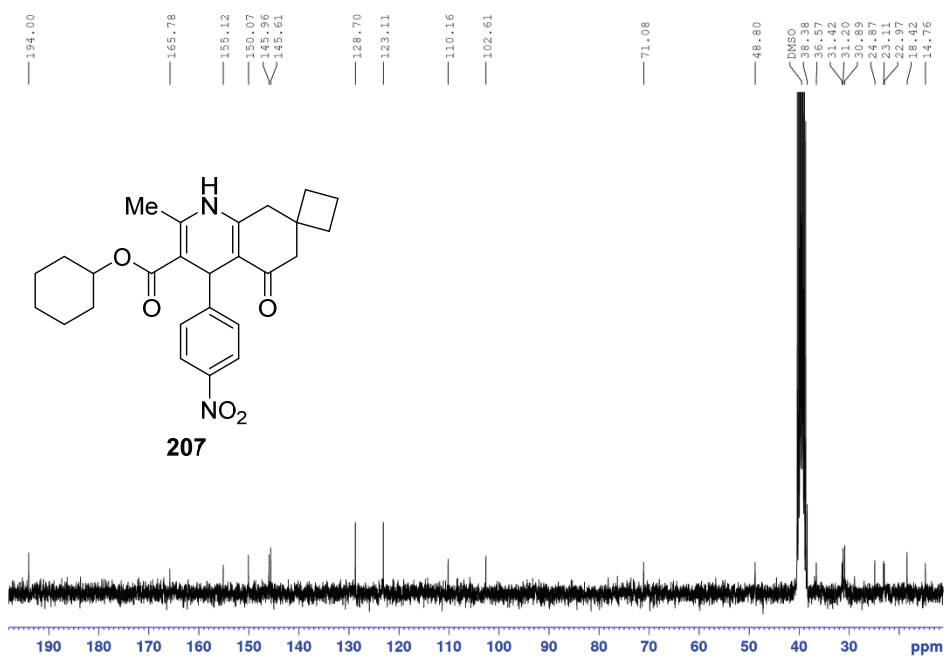


Abbildung 315: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **207** in DMSO

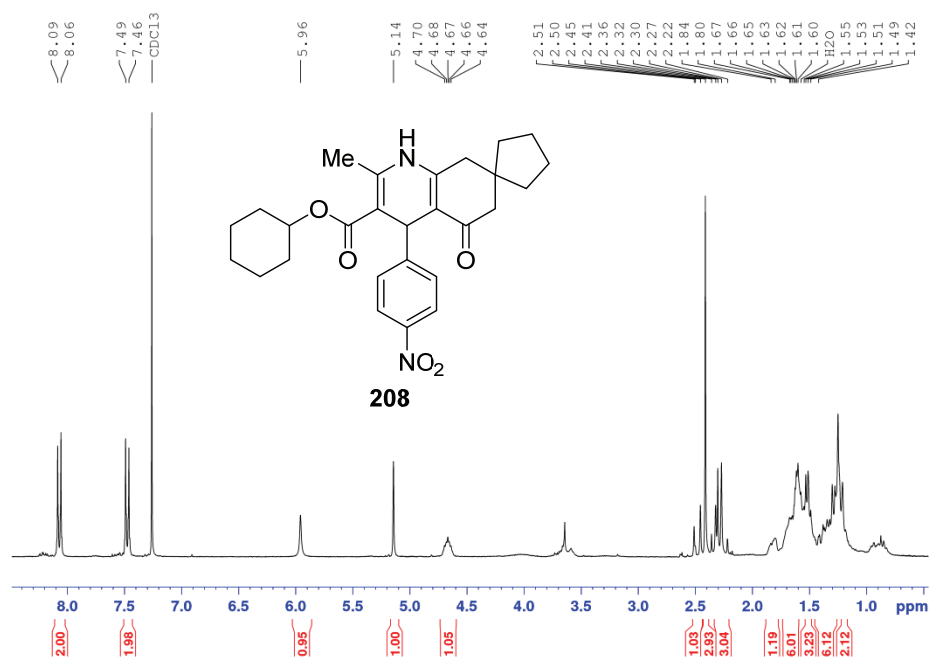


Abbildung 316: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **208** in CDCl<sub>3</sub>

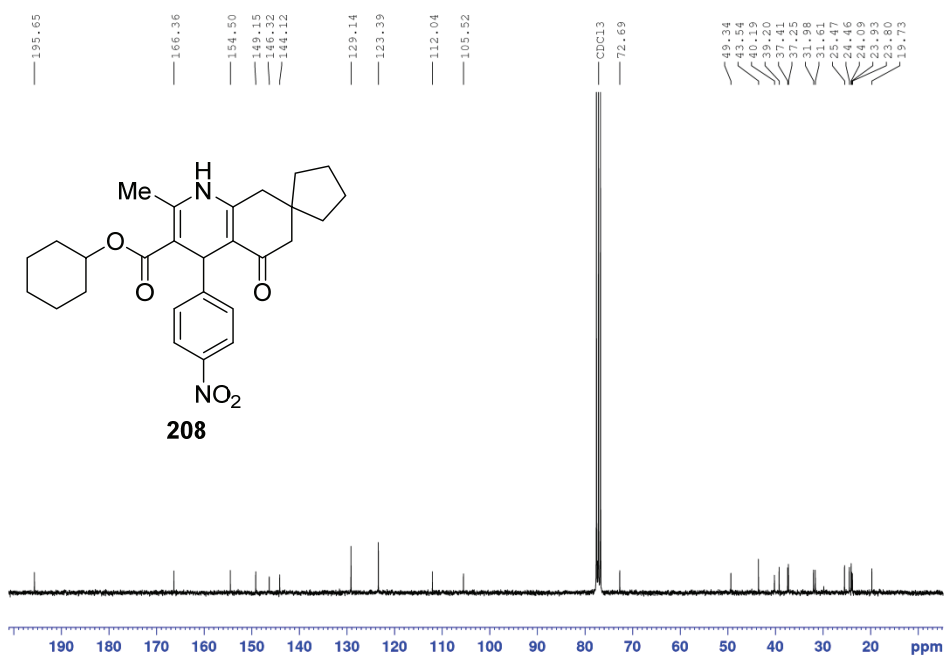


Abbildung 317: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **208** in CDCl<sub>3</sub>

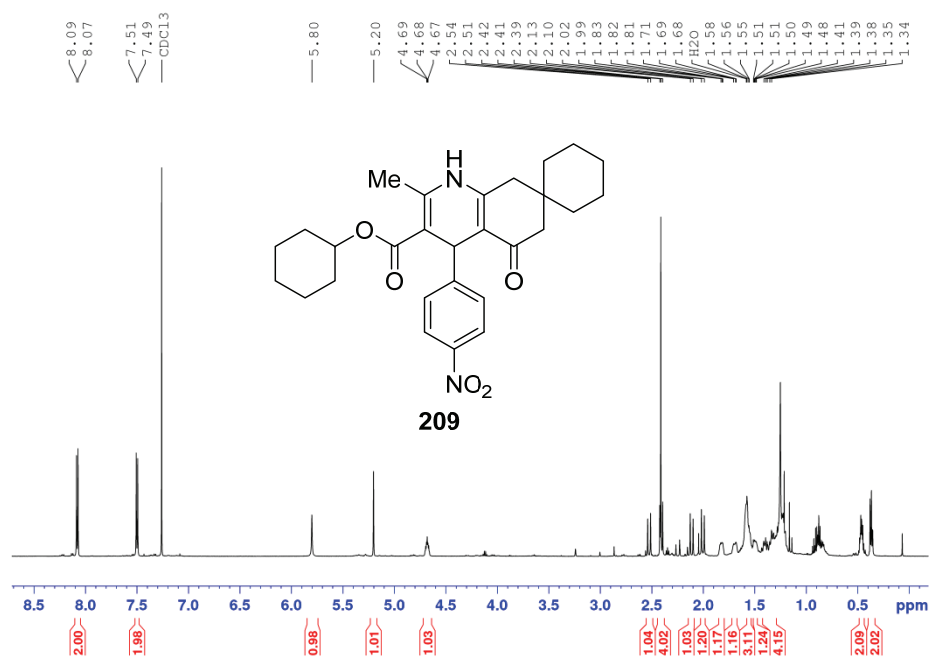


Abbildung 318: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 209 in CDCl<sub>3</sub>

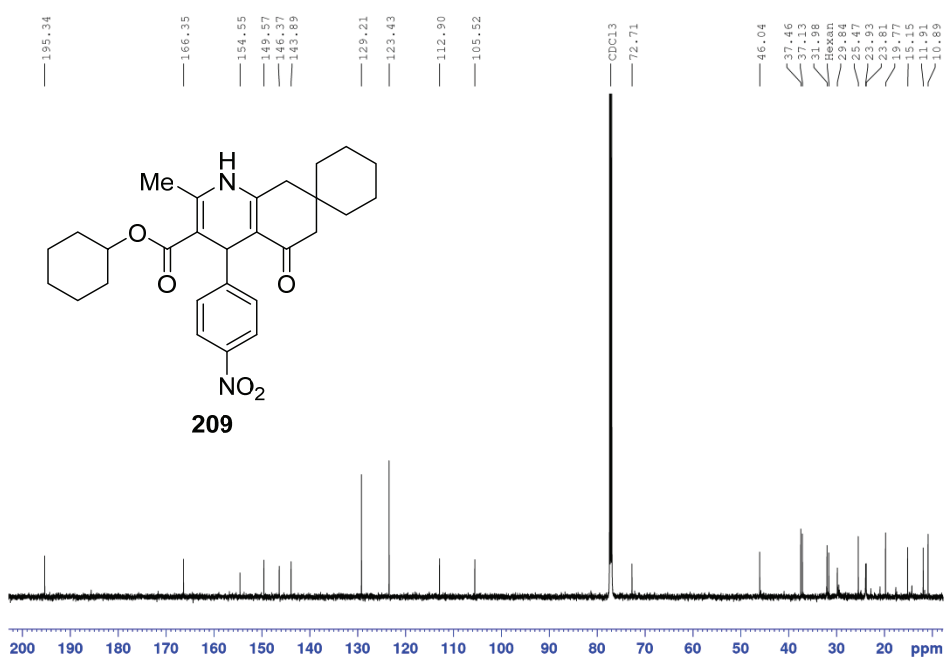


Abbildung 319: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 209 in CDCl<sub>3</sub>

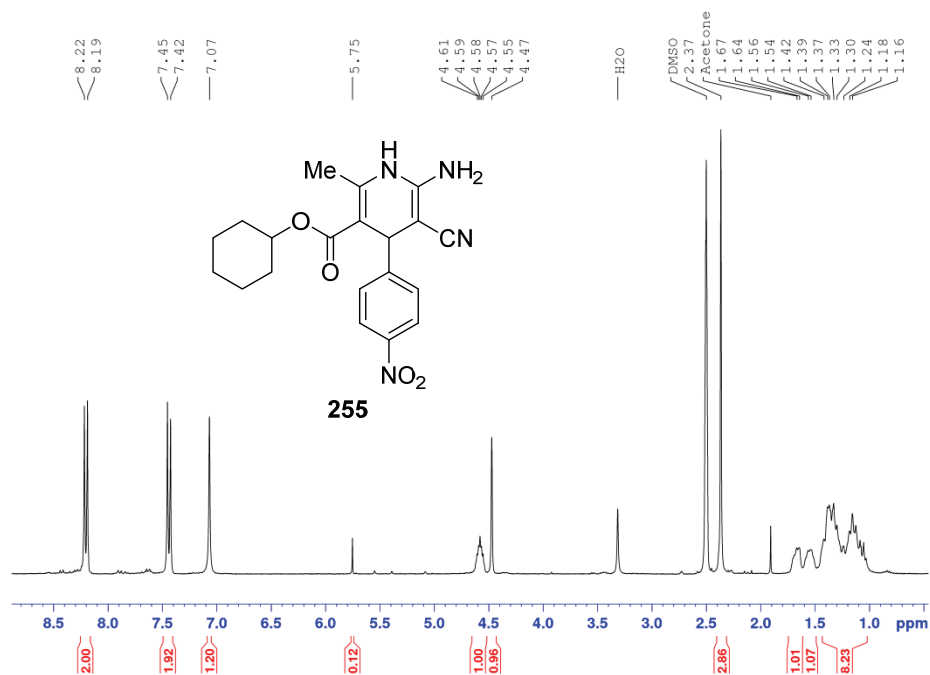


Abbildung 320: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 255 in DMSO

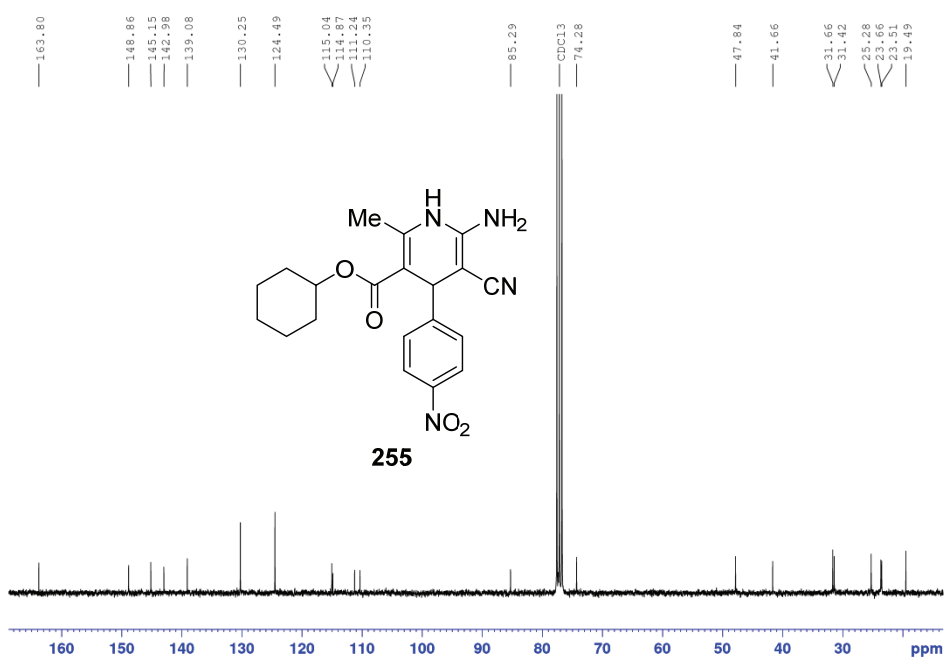


Abbildung 321: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 255 in DMSO

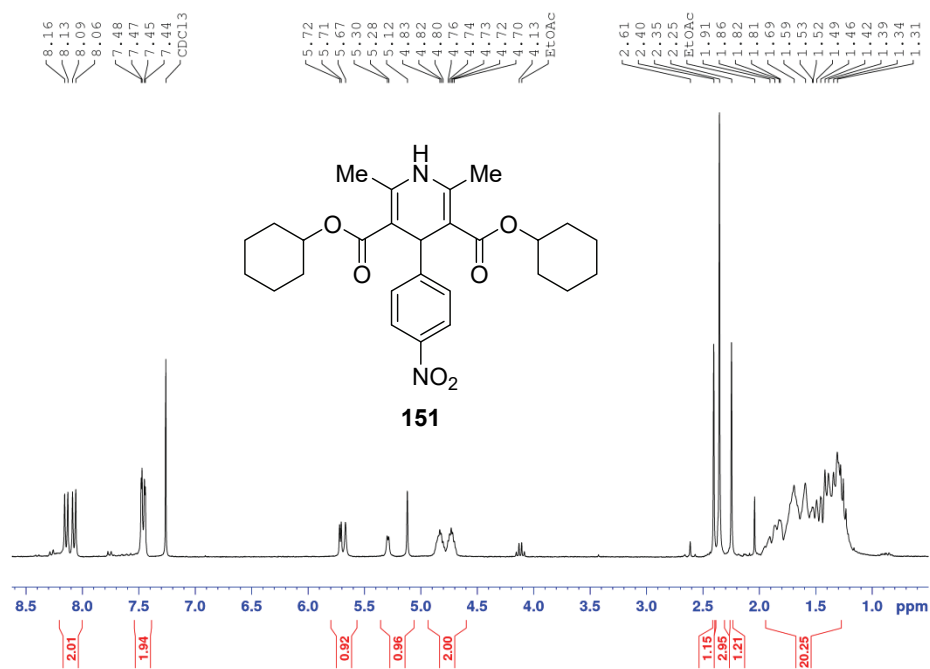


Abbildung 322: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **151** in CDCl<sub>3</sub>

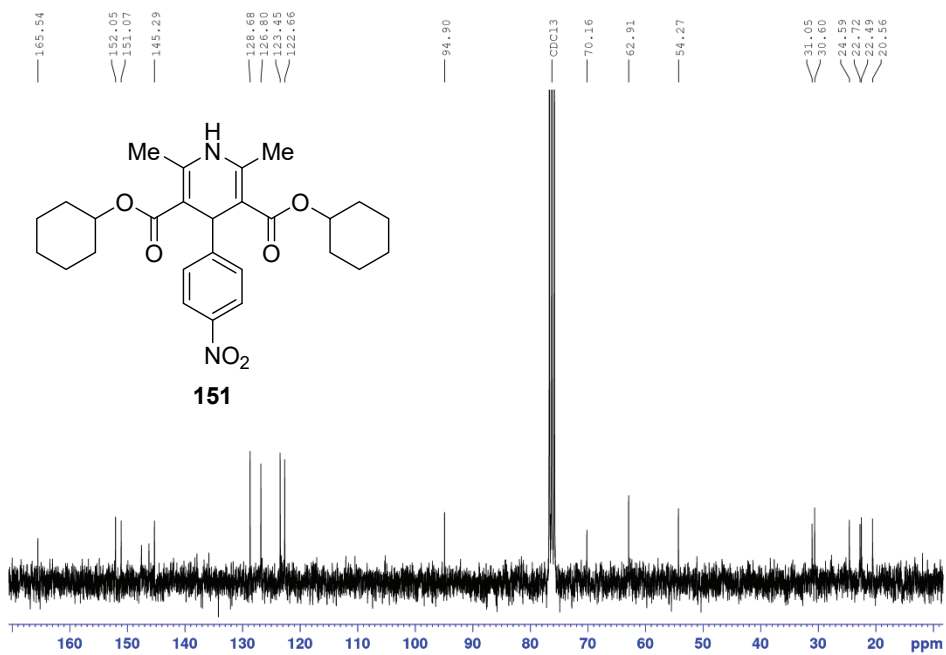


Abbildung 323: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **151** in CDCl<sub>3</sub>



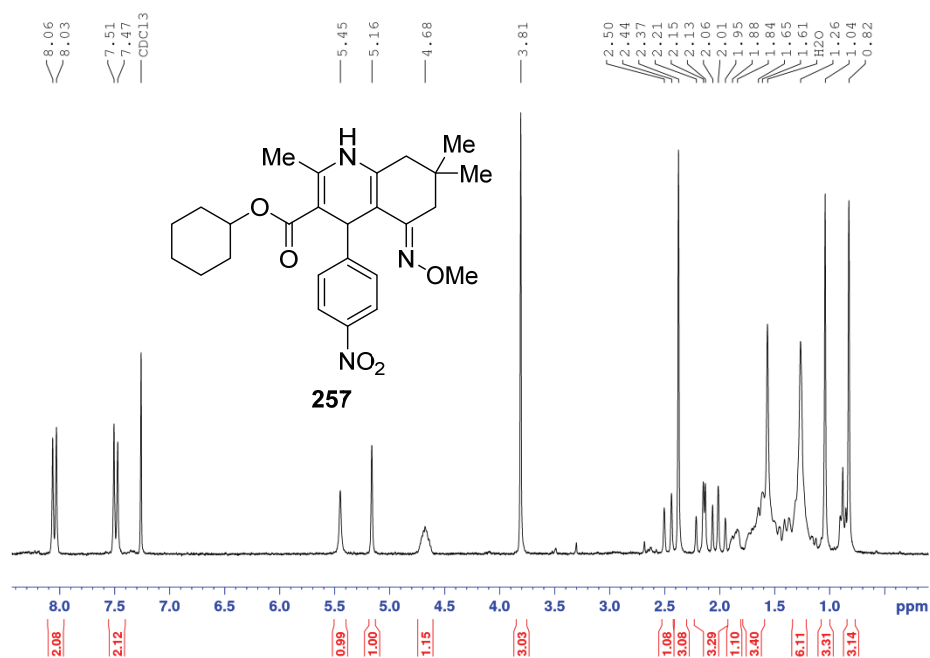


Abbildung 324:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **257** in CDCl<sub>3</sub>

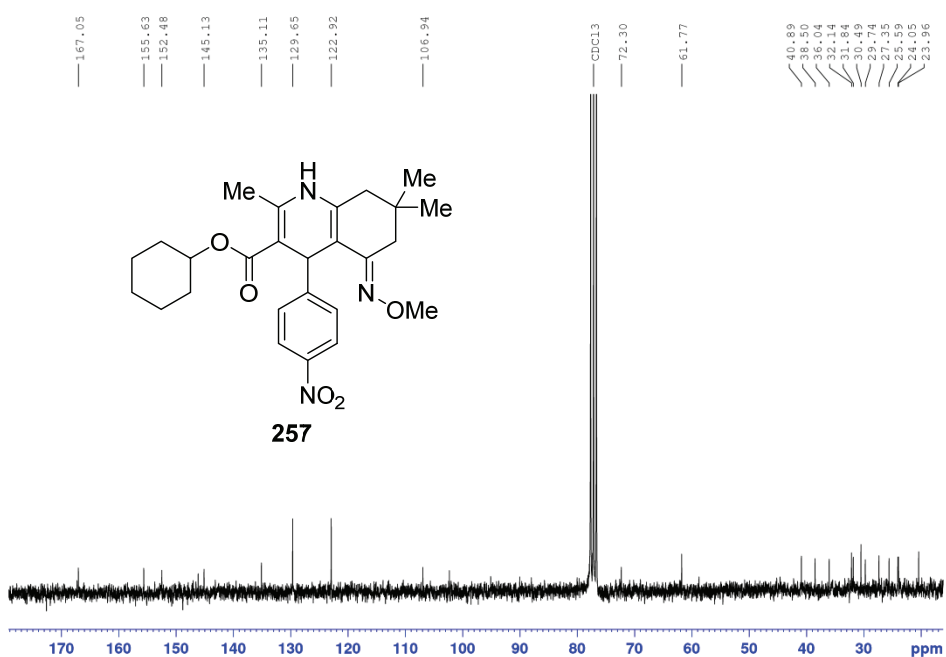


Abbildung 325:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **257** in CDCl<sub>3</sub>

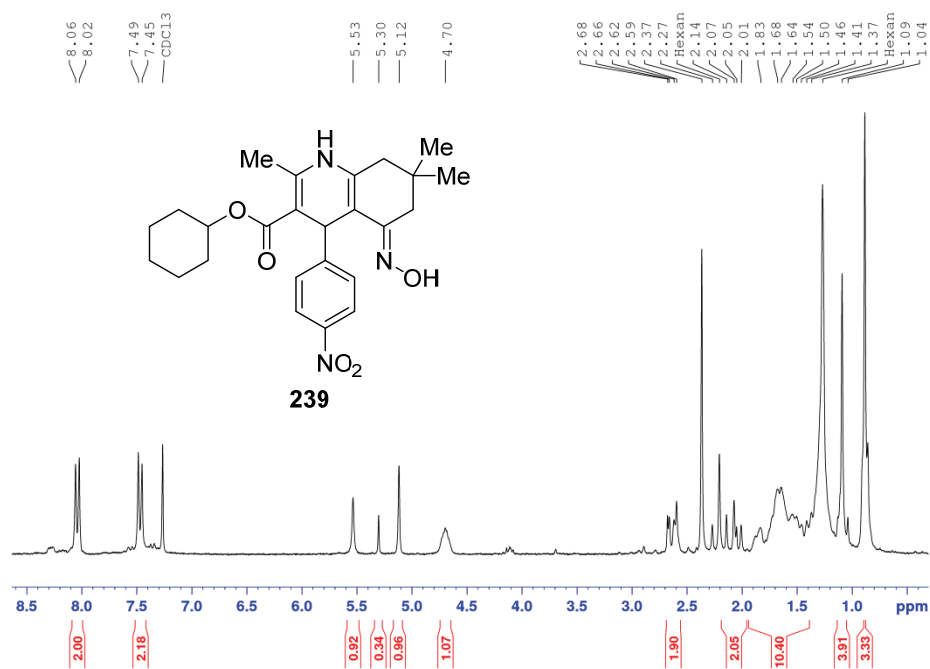


Abbildung 326: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **239** in CDCl<sub>3</sub>

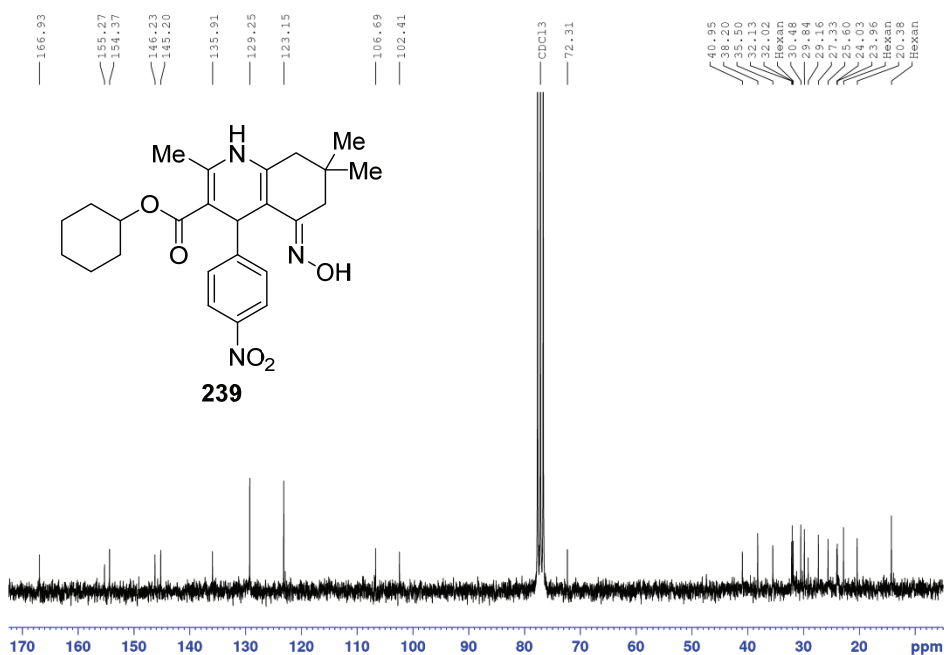


Abbildung 327: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **239** in CDCl<sub>3</sub>

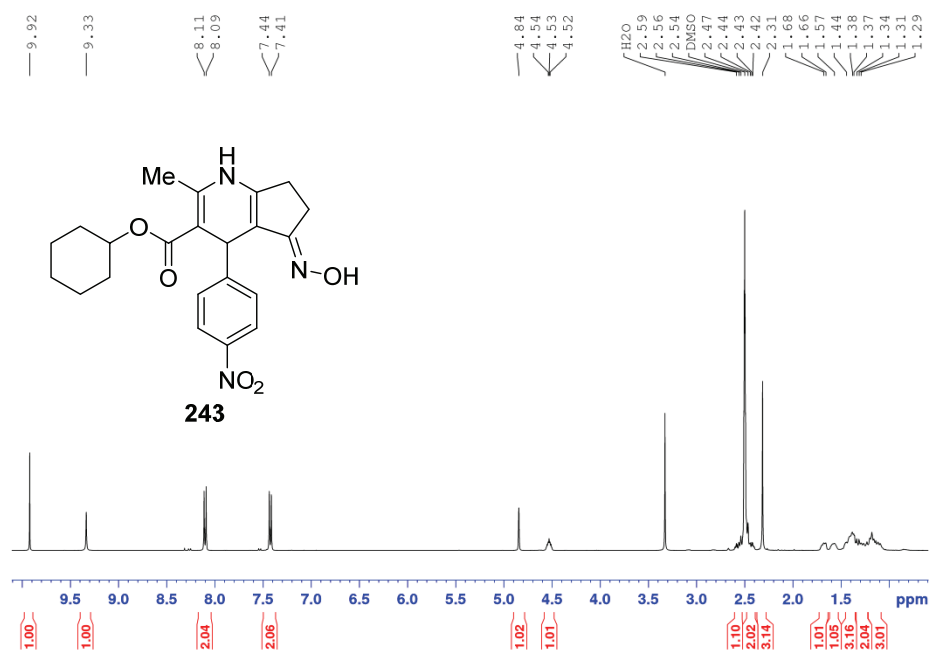


Abbildung 328: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 243 in DMSO

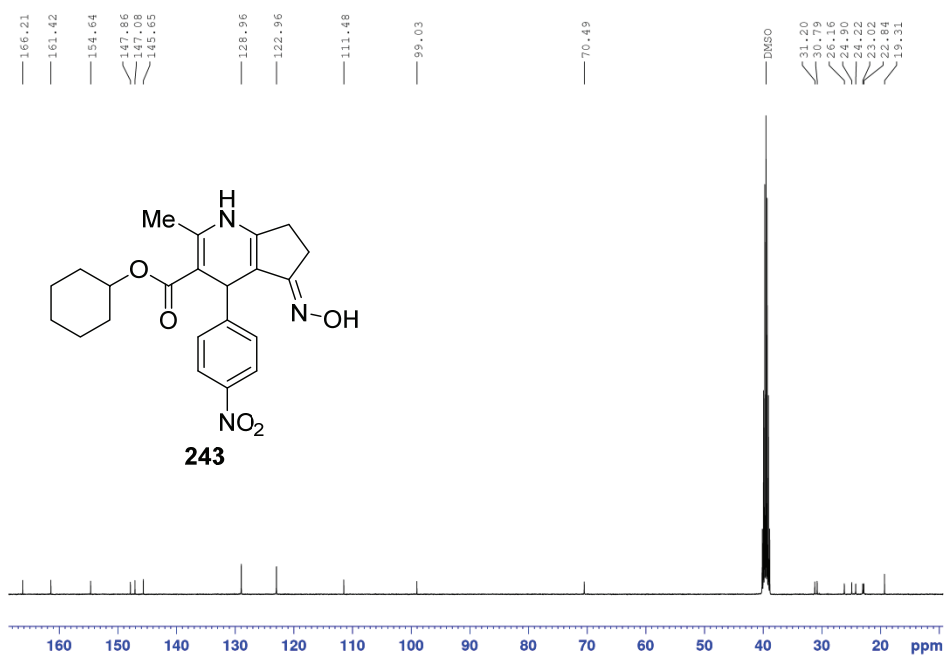


Abbildung 329: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 243 in DMSO

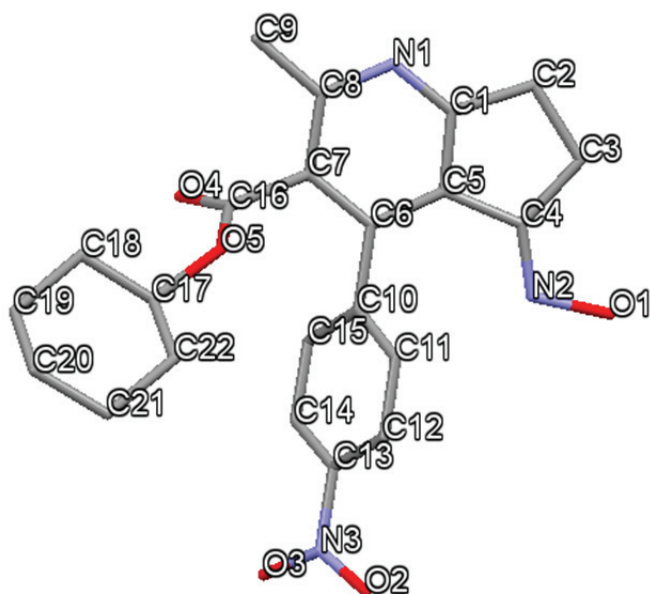


Abbildung 330: Kristallstruktur des Pyridins 245

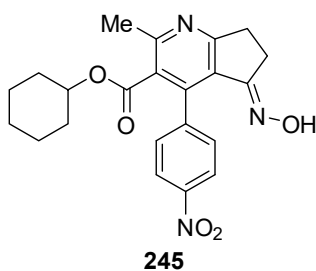


Abbildung 331: Struktur des Pyridins 245

Tabelle 85: Bindungslängen [Å] für Pyridin 245

Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge
O1	N2	14.024	C4	C5	14.686	C15	H15	0.9735
O1	H1O1	0.9265	C5	C6	13.979	C17	H17	0.9979
O2	N3	12.300	C6	C7	14.043	C17	C18	15.125
O3	N3	12.212	C6	C10	14.947	C17	C22	15.177
O4	C16	12.044	C7	C8	14.023	C18	H18B	0.9911
O5	C16	13.352	C7	C16	15.027	C18	H18A	10.102
O5	C17	14.705	C8	C9	15.016	C18	C19	15.330
N1	C1	13.331	C9	H9C	0.9767	C19	H19B	10.189
N1	C8	13.534	C9	H9B	0.9649	C19	H19A	0.9860
N2	C4	12.788	C9	H9A	0.9929	C19	C20	15.217
N3	C13	14.709	C10	C11	13.953	C20	H20B	10.362
C1	C2	15.071	C10	C15	13.963	C20	H20A	10.051
C1	C5	13.987	C11	H11	0.9784	C20	C21	15.198
C2	H2A	0.9782	C11	C12	13.844	C21	H21B	0.9740
C2	H2A	0.9841	C12	H12	0.9737	C21	H21A	10.084
C2	C3	15.433	C12	C13	13.839	C21	C22	15.314
C3	H3B	10.013	C13	C14	13.823	C22	H22B	0.9698
C3	H3A	0.9795	C14	H14	0.9654	C22	H22A	10.130
C3	C4	15.143	C14	C15	13.925			

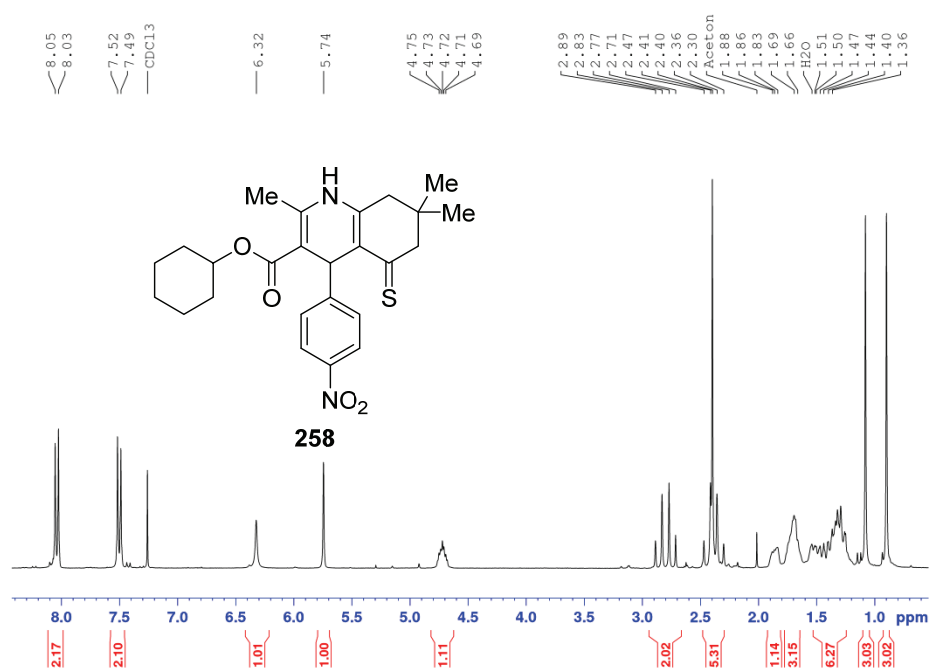


Abbildung 332: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **258** in CDCl<sub>3</sub>

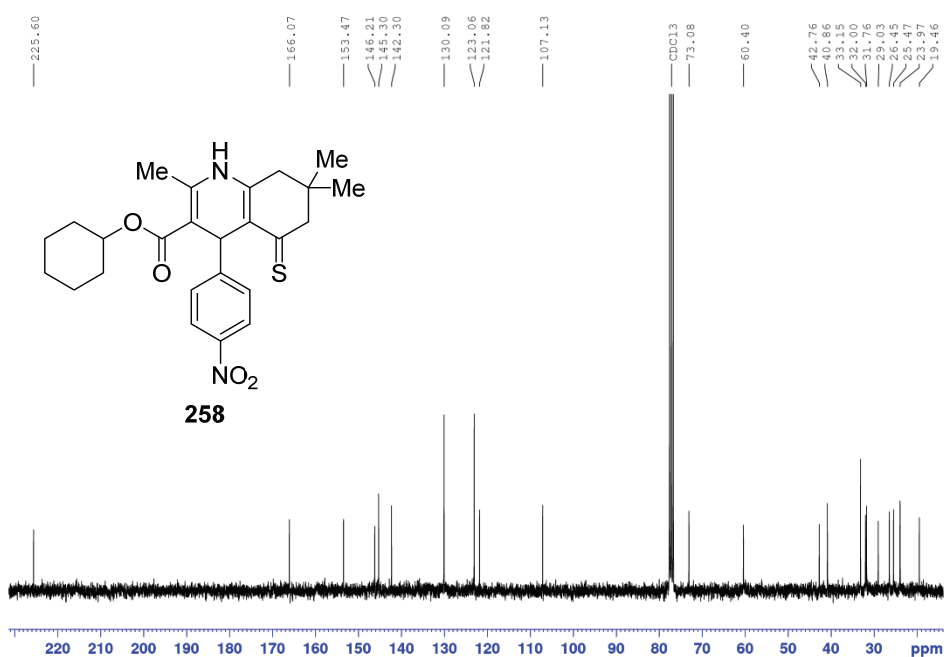


Abbildung 333: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **258** in CDCl<sub>3</sub>

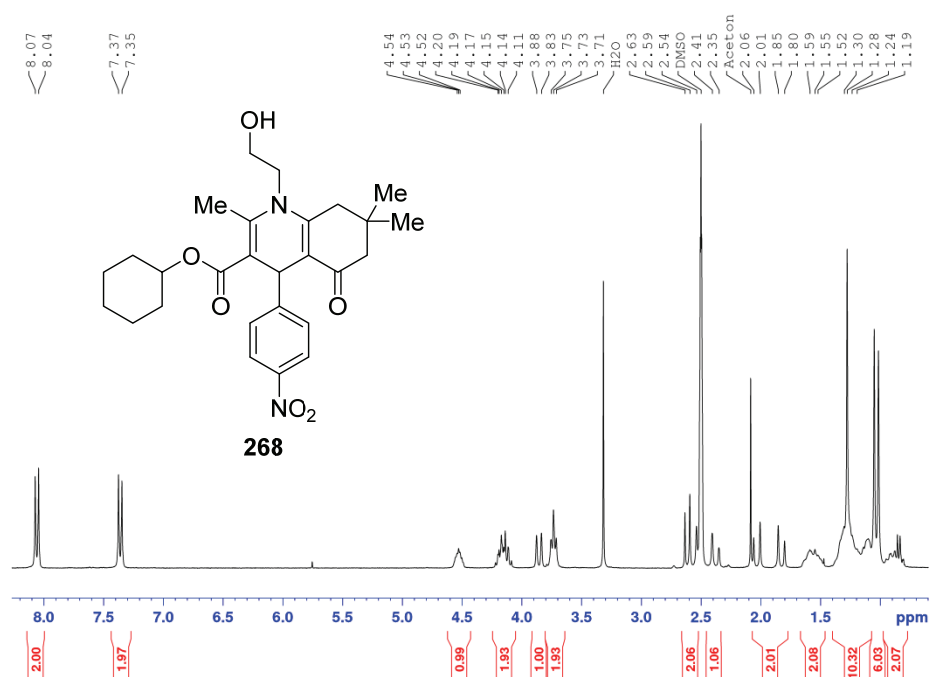


Abbildung 334: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **268** in DMSO

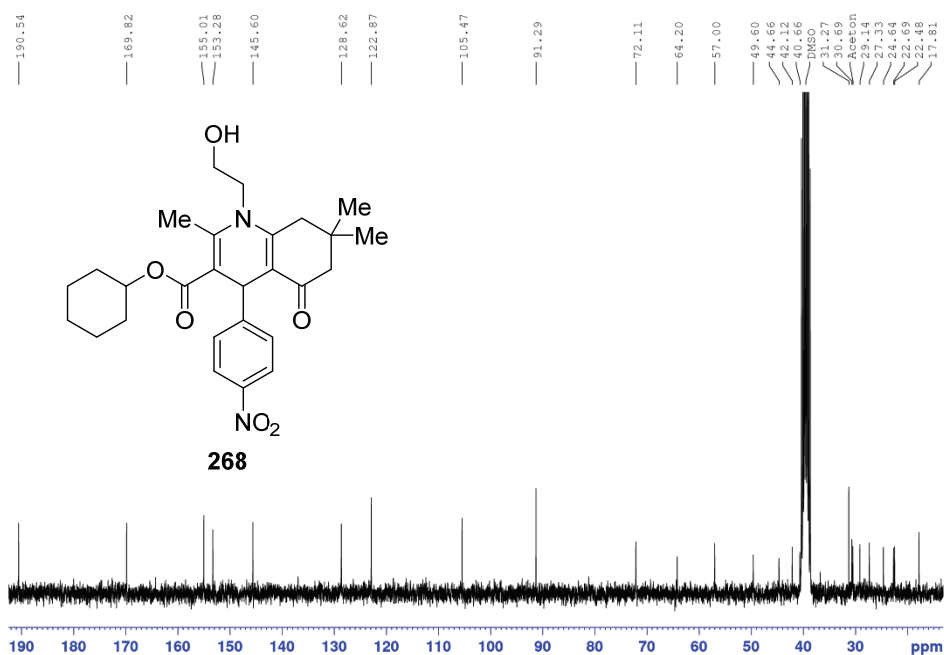


Abbildung 335: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **268** in DMSO

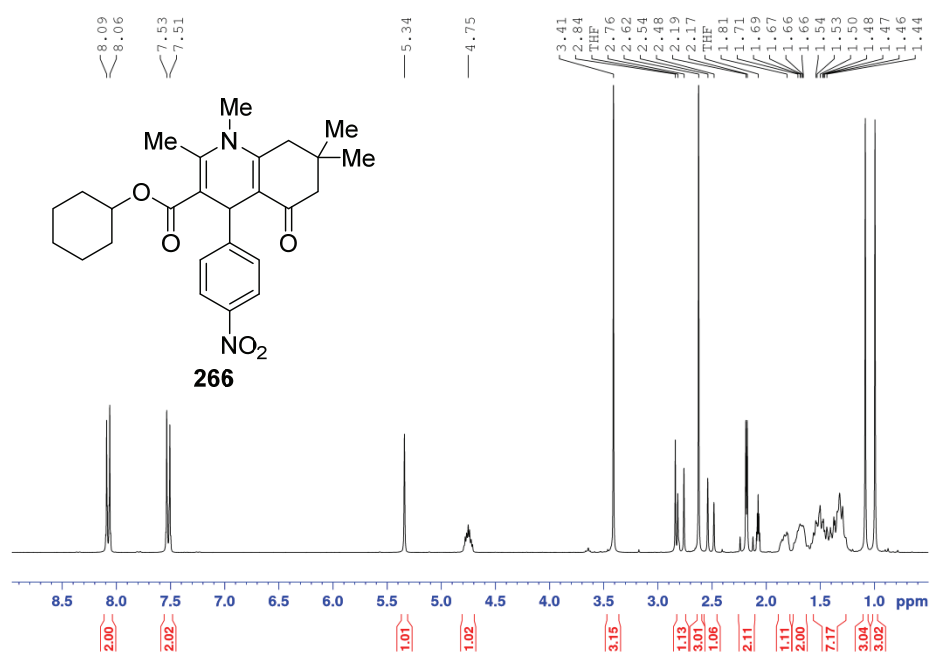


Abbildung 336:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **266** in  $\text{CDCl}_3$

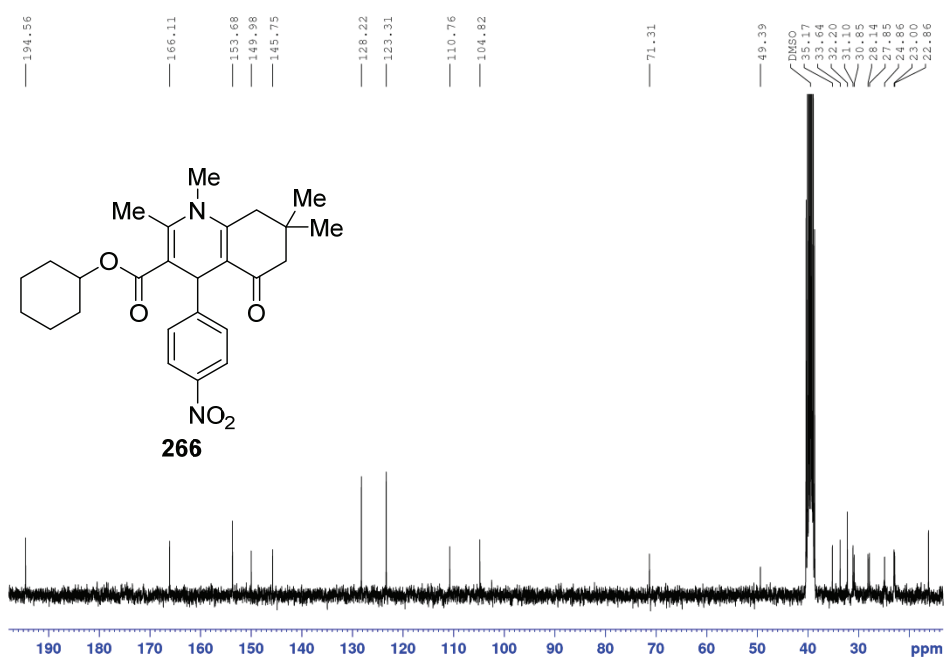
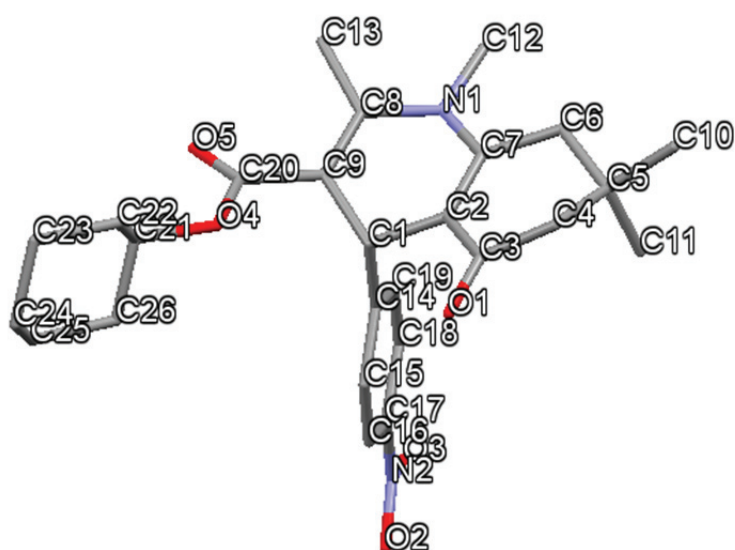


Abbildung 337:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **266** in DMSO



**Abbildung 338:** Kristallstruktur des DHP 266

**Tabelle 86:** Bindungslängen [Å] für DHP 266

Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge
O1	C3	12.252	C6	H6A	0.9777	C16	C17	13.780
O2	N2	12.255	C6	H6B	10.451	C17	C18	13.841
O3	N2	12.245	C6	C7	15.093	C18	H18	0.9682
O4	C20	13.296	C8	C9	13.553	C18	C19	13.837
O5	C20	12.035	C8	C13	14.984	C19	H19	0.9320
N1	C7	13.836	C9	C20	14.782	C21	H21	0.9097
N1	C8	14.071	C10	H10B	10.238	C21	C22	15.085
N1	C12	14.772	C10	H10A	0.9972	C21	C26	15.045
N2	C17	14.713	C10	H10C	10.240	C22	H22B	0.9887
C1	H1	0.9614	C11	H11C	0.9895	C22	H22A	10.651
C1	C2	15.083	C11	H11B	10.151	C22	C23	15.253
C1	C9	15.162	C11	H11A	0.9782	C23	H23B	10.511
C1	C14	15.208	C12	H12C	0.9903	C23	H23A	10.141
C2	C3	14.553	C12	H12B	10.039	C23	C24	15.236
C2	C7	13.576	C12	H12A	0.9527	C24	H24B	0.9786
C3	C4	15.044	C13	H13C	0.9632	C24	H24A	0.9636
C4	H4B	0.9435	C13	H13B	0.9411	C24	C25	15.195
C4	H4A	0.9906	C13	H13A	0.9887	C25	H25B	0.9989
C4	C5	15.286	C14	C15	13.990	C25	H25A	10.159
C5	C6	15.285	C14	C19	13.945	C25	C26	15.377
C5	C10	15.343	C15	H15	0.9922	C26	H26A	0.9618
C5	C11	15.375	C15	C16	13.909	C26	H26B	10.286
			C16	H16	0.9495			



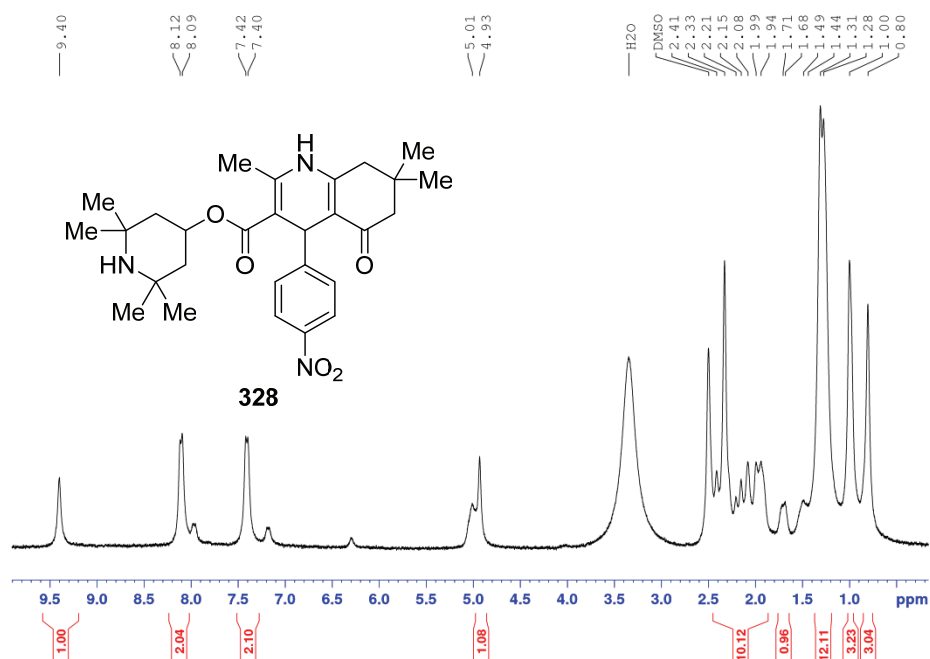


Abbildung 339:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP 328 in DMSO

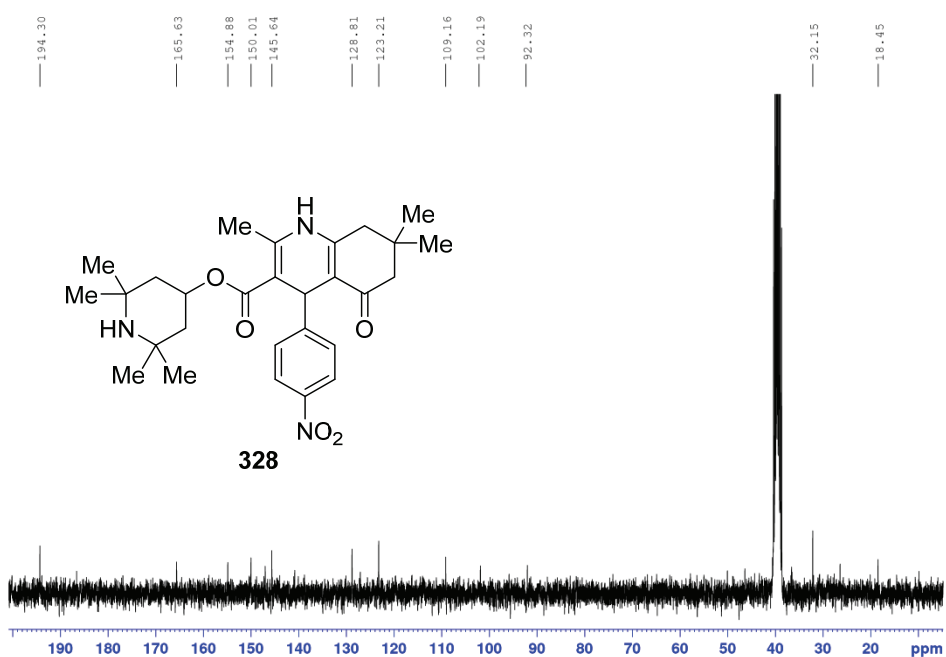


Abbildung 340:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP 328 in DMSO

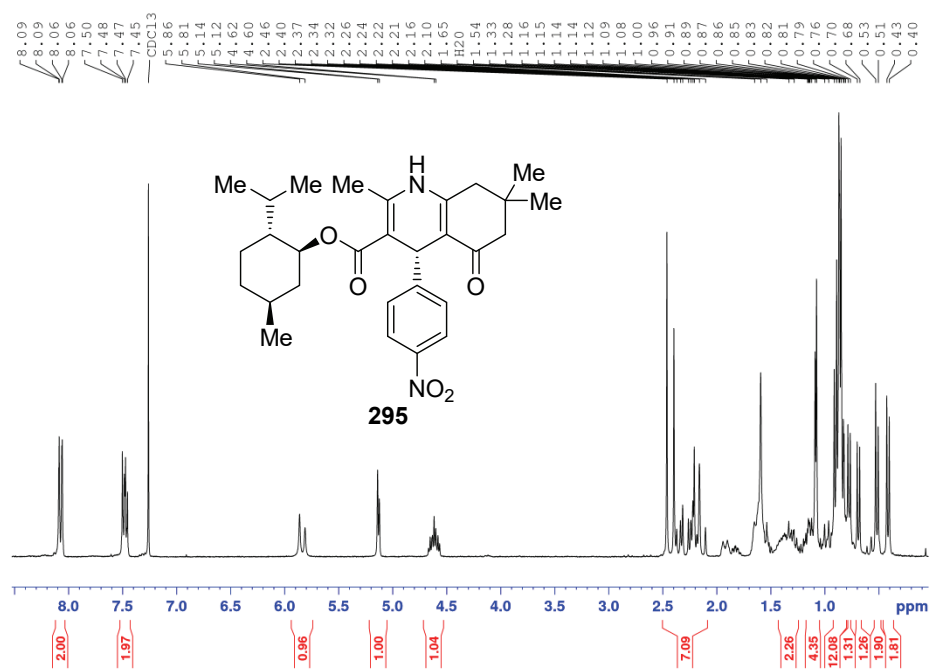


Abbildung 341: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **295** in CDCl<sub>3</sub>

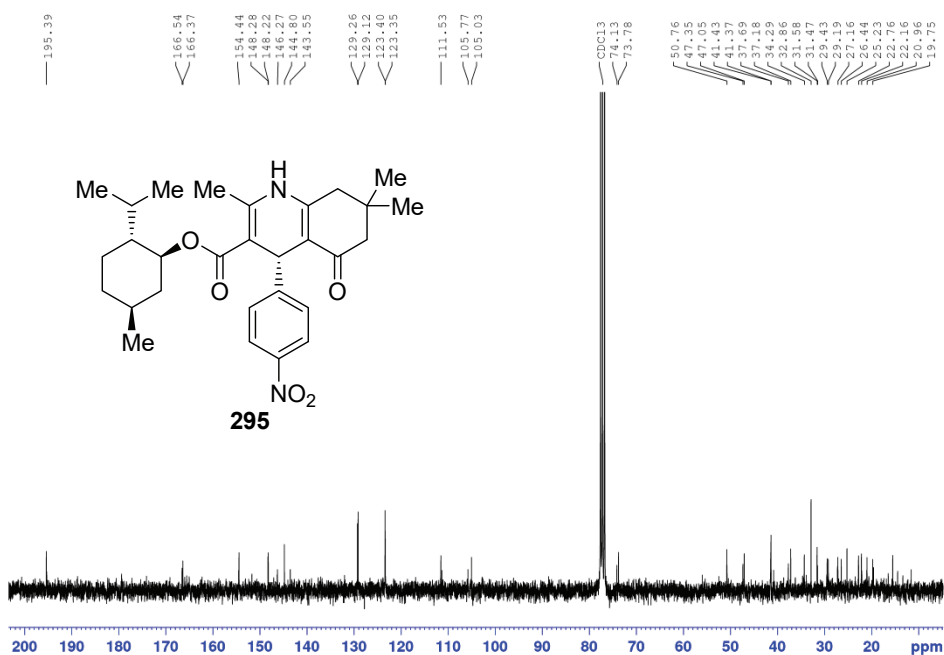


Abbildung 342: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **295** in CDCl<sub>3</sub>

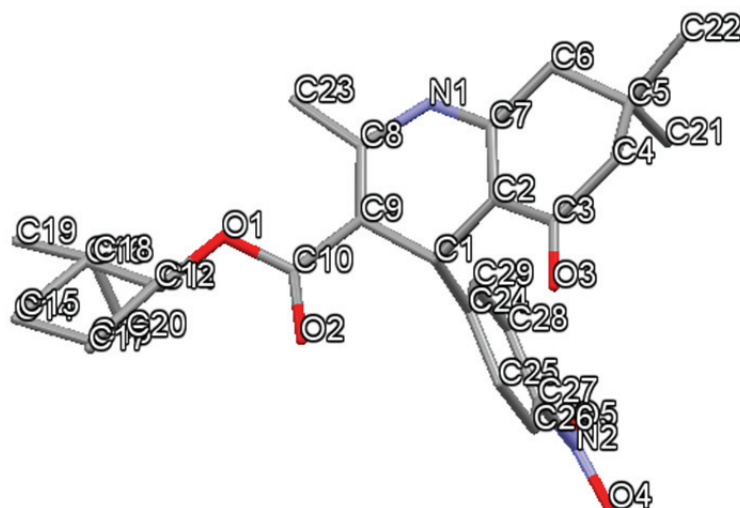


Abbildung 343: Kristallstruktur des DHP 295

Tabelle 87: Bindungslängen [Å] für DHP 295

Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge
O1	C10	13.531	C8	C9	13.453	C19	H19C	0.9581
O1	C11	14.701	C8	C23	15.018	C19	H19B	10.197
O2	C10	12.104	C9	C10	14.804	C19	H19A	11.017
O3	C3	12.389	C11	H11	0.9468	C20	H20C	10.022
O4	N2	12.264	C11	C12	15.208	C20	H20B	0.9828
O5	N2	12.314	C11	C16	15.184	C20	H20A	10.714
N1	H1N1	0.8743	C12	H12B	0.9339	C21	H21C	0.9859
N1	C7	13.712	C12	H12A	10.317	C21	H21B	10.009
N1	C8	13.978	C12	C13	15.320	C21	H21A	10.034
N2	C27	14.706	C13	H13	10.416	C22	H22B	10.172
C1	H1	0.9738	C13	C14	15.181	C22	H22A	10.166
C1	C2	15.161	C13	C17	15.266	C22	H22C	0.9856
C1	C9	15.237	C14	H14B	0.9659	C23	H23A	0.9725
C1	C24	15.269	C14	H14A	10.117	C23	H23B	0.9731
C2	C3	14.463	C14	C15	15.297	C23	H23C	0.9878
C2	C7	13.599	C15	H15B	10.202	C24	C25	13.958
C3	C4	15.154	C15	H15A	0.9686	C24	C29	13.943
C4	H4B	0.9933	C15	C16	15.493	C25	H25	0.9839
C4	H4A	0.9887	C16	H16	0.9275	C25	C26	13.899
C4	C5	15.335	C16	C18	15.414	C26	H26	0.9232
C5	C6	15.335	C17	H17A	11.151	C26	C27	13.804
C5	C21	15.318	C17	H17B	10.109	C27	C28	13.857
C5	C22	15.319	C17	H17C	0.9728	C28	H28	0.9591
C6	H6B	10.083	C18	H18	0.9972	C28	C29	13.839
C6	H6A	0.9395	C18	C19	15.255	C29	H29	0.9795
C6	C7	15.014	C18	C20	15.334			

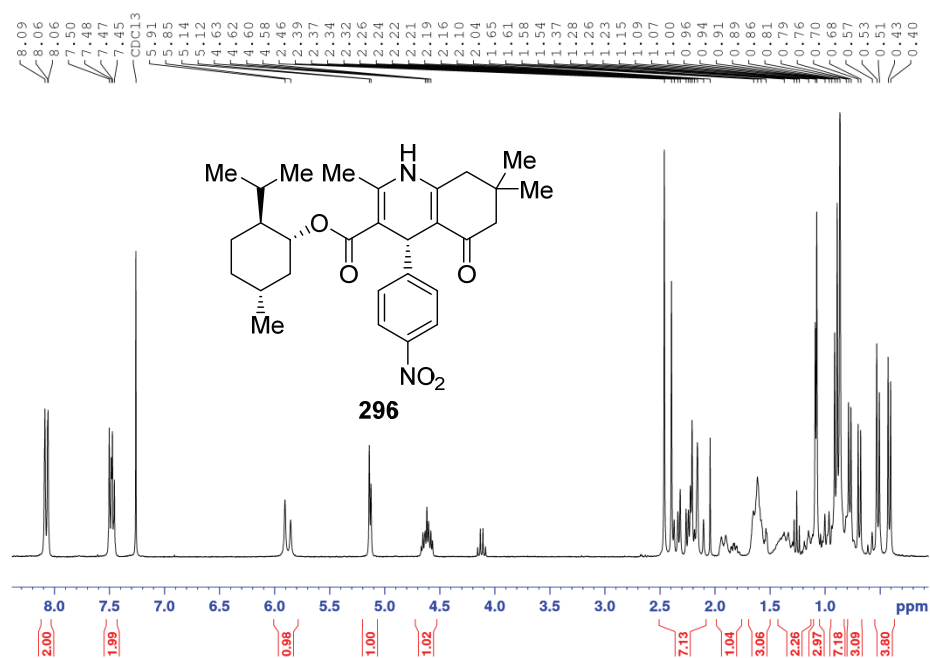


Abbildung 344: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **296** in CDCl<sub>3</sub>

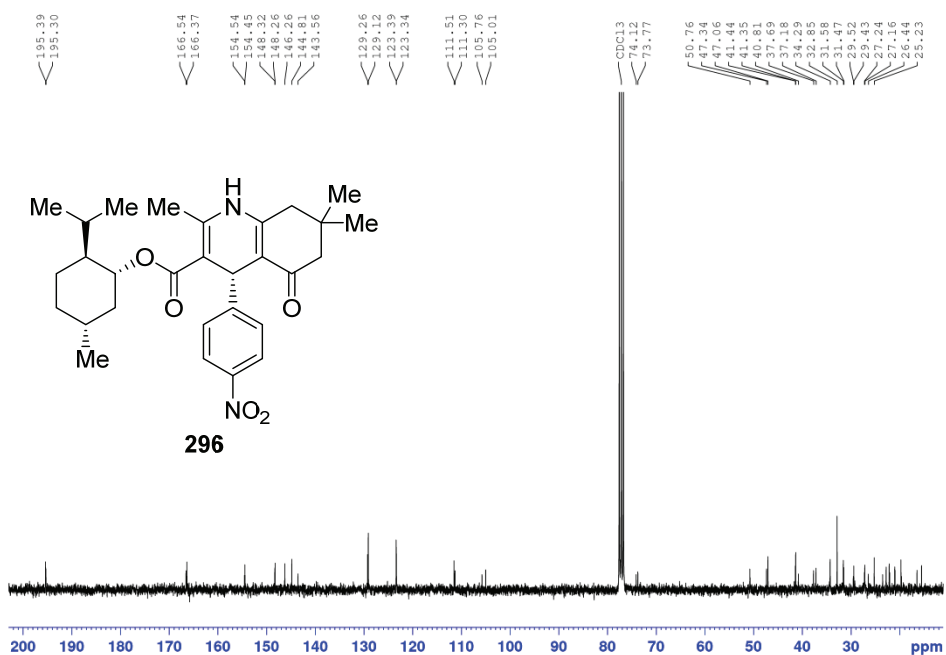


Abbildung 345: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **296** in CDCl<sub>3</sub>

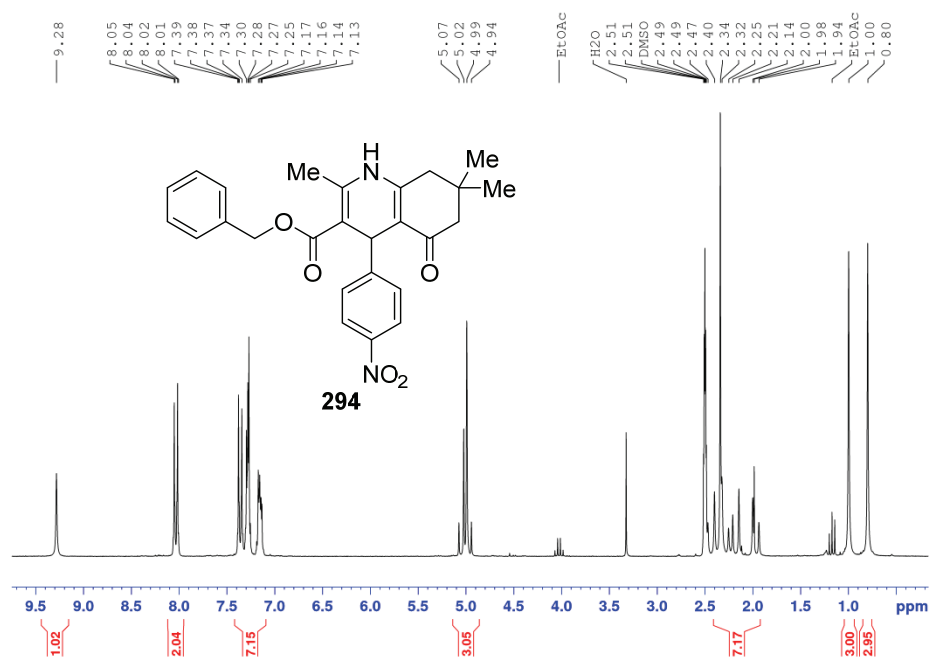


Abbildung 346: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 294 in DMSO

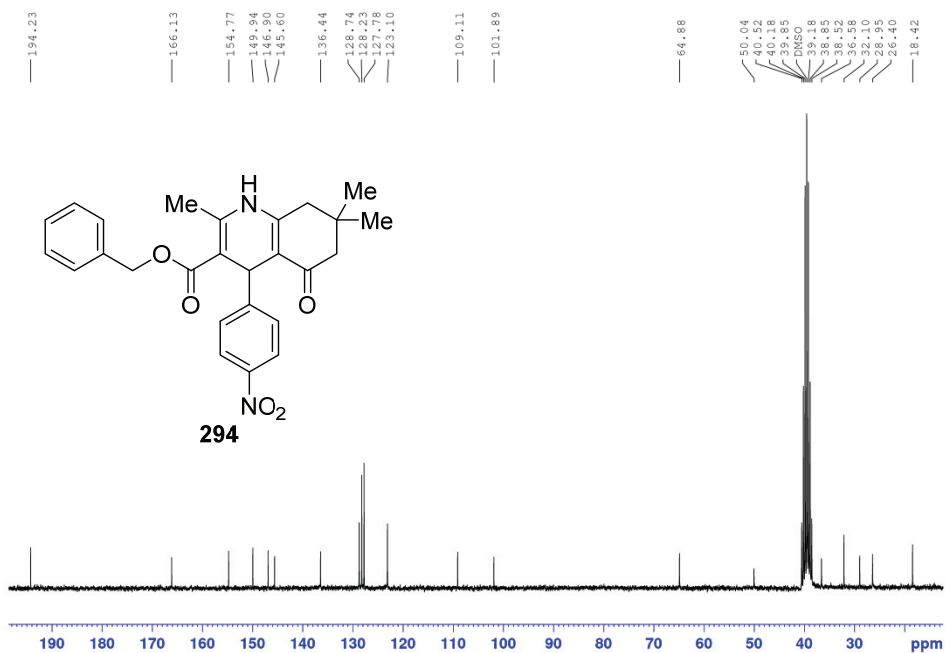


Abbildung 347: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 294 in DMSO

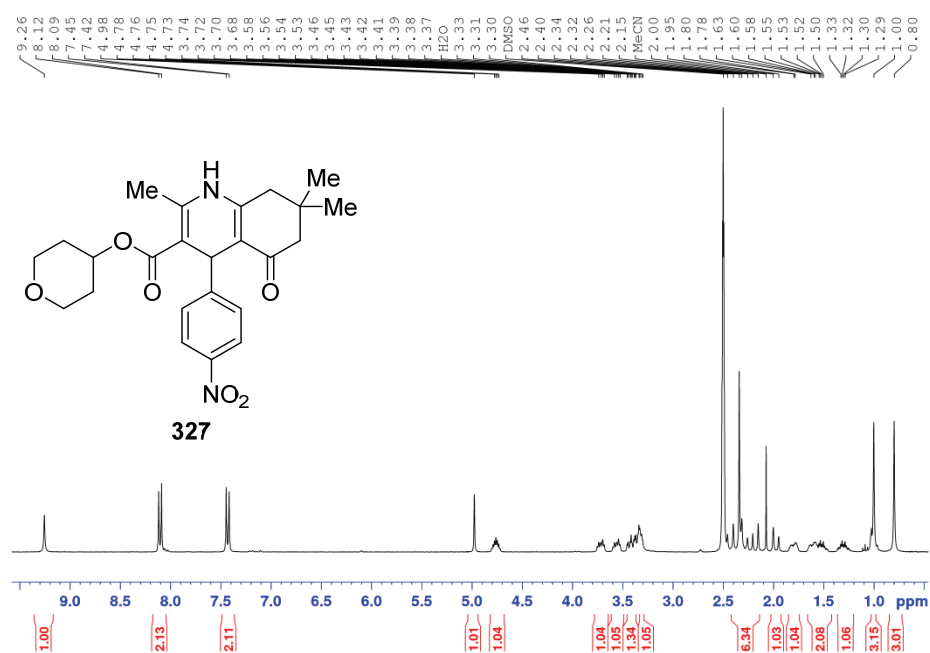


Abbildung 348: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 327 in DMSO

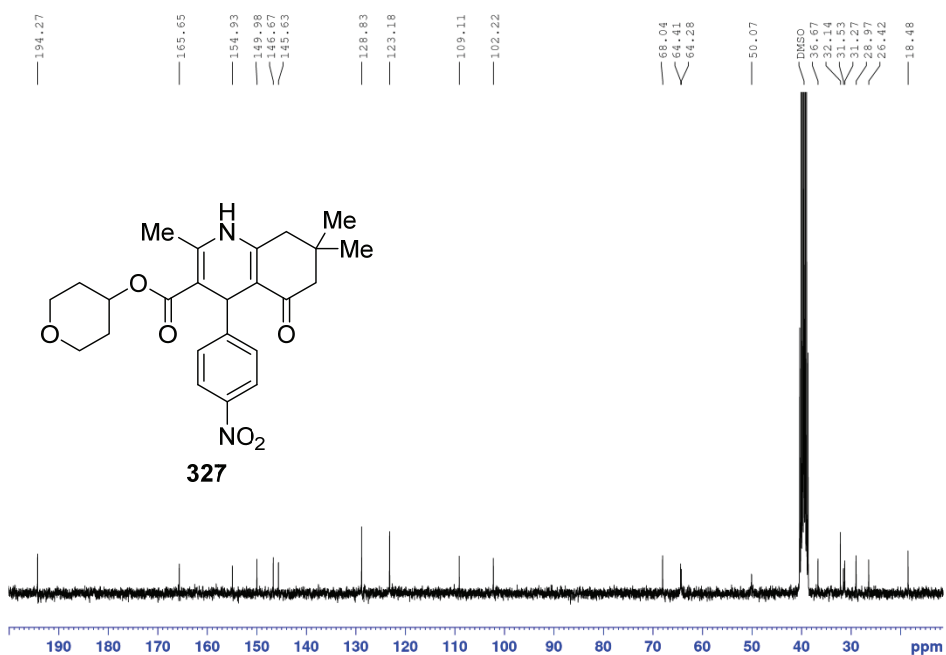


Abbildung 349: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 327 in DMSO

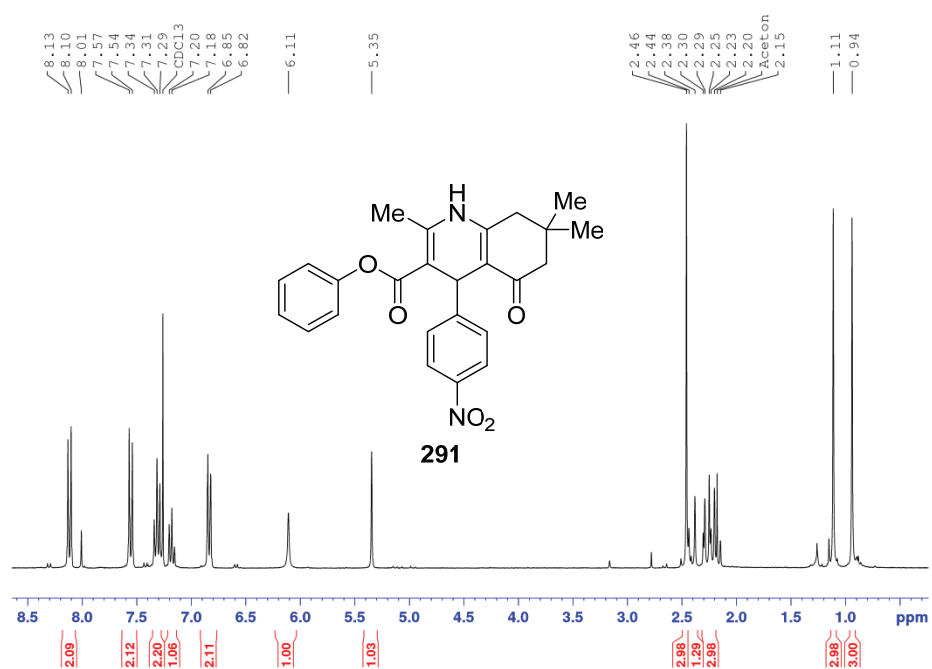


Abbildung 350: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **291** in CDCl<sub>3</sub>

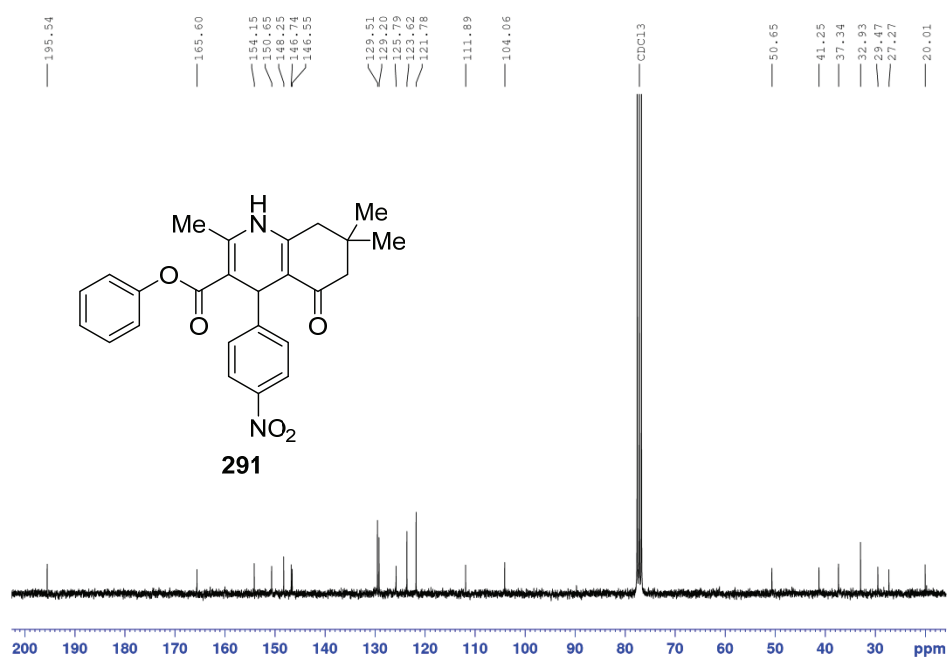


Abbildung 351: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **291** in DMSO

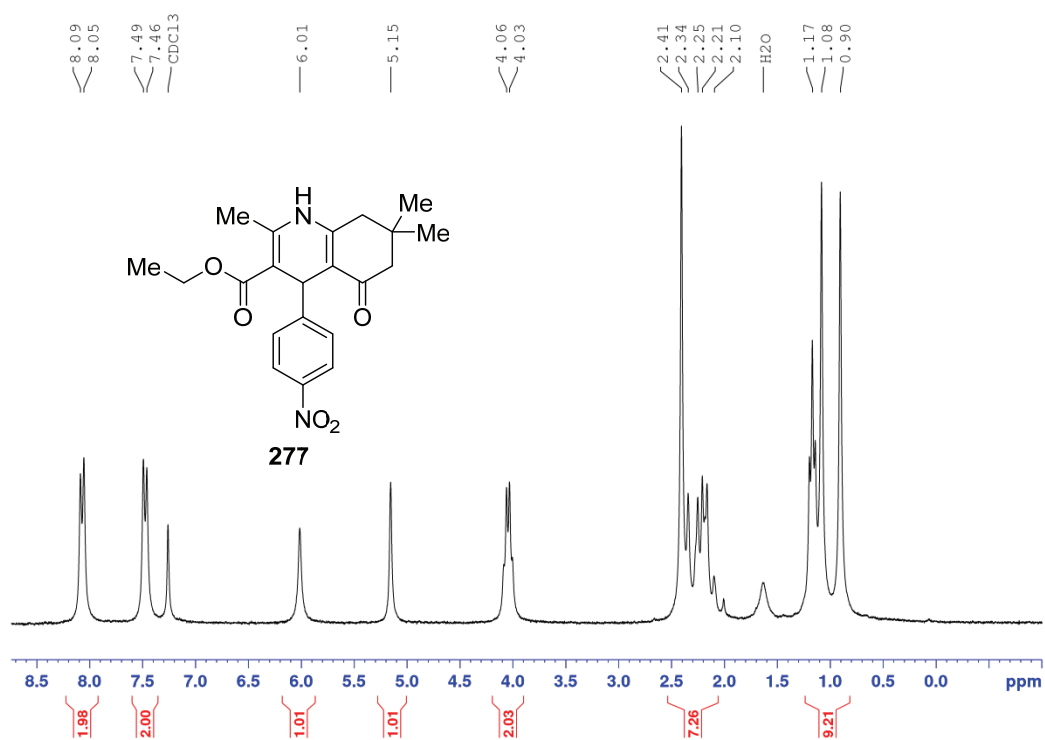


Abbildung 352:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP 277 in  $\text{CDCl}_3$



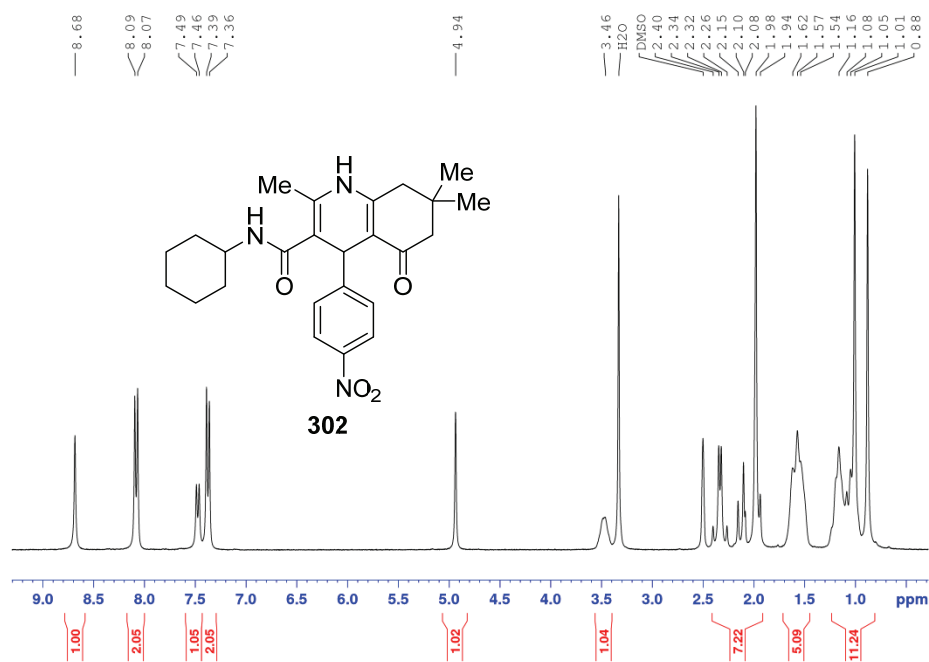


Abbildung 353: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **302** in DMSO

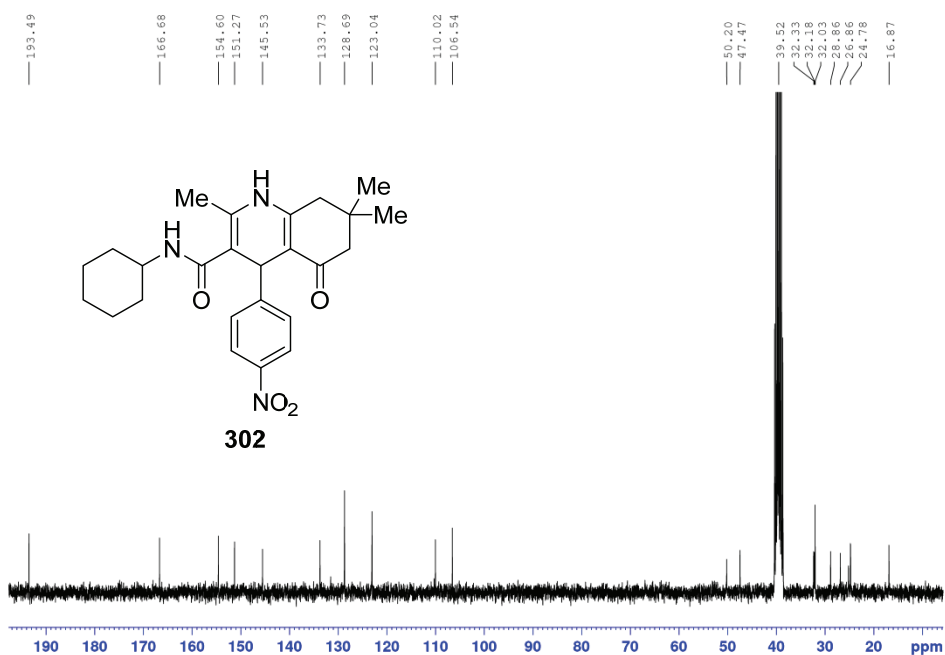


Abbildung 354: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **302** in DMSO

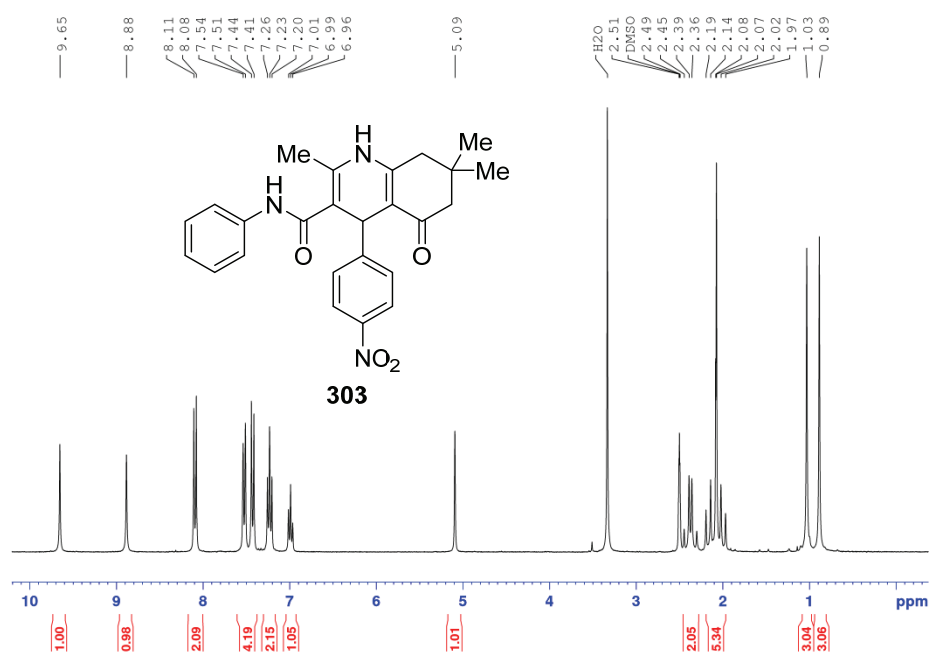


Abbildung 355: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **303** in DMSO

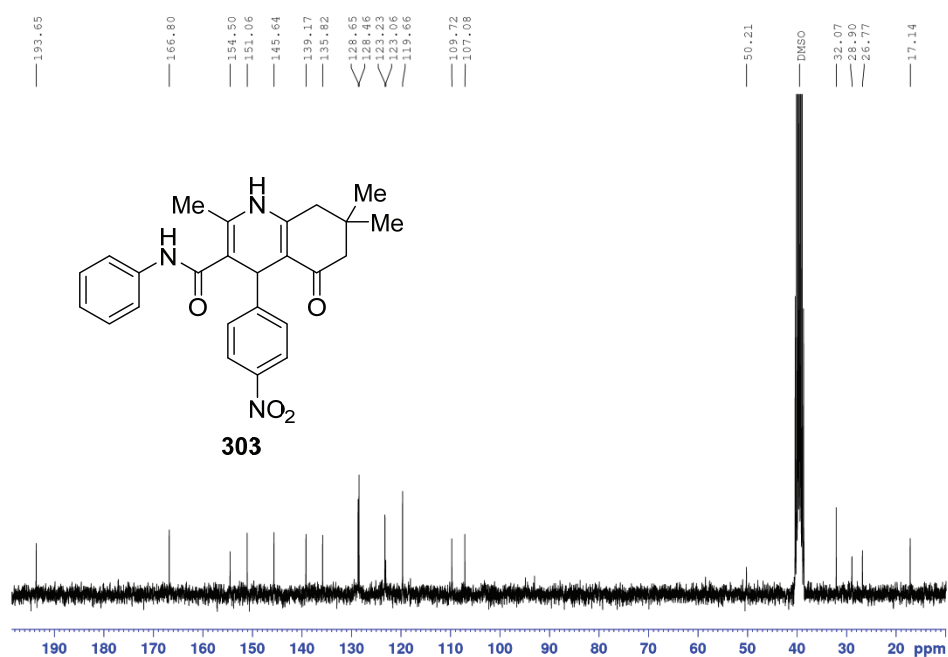


Abbildung 356: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **303** in DMSO

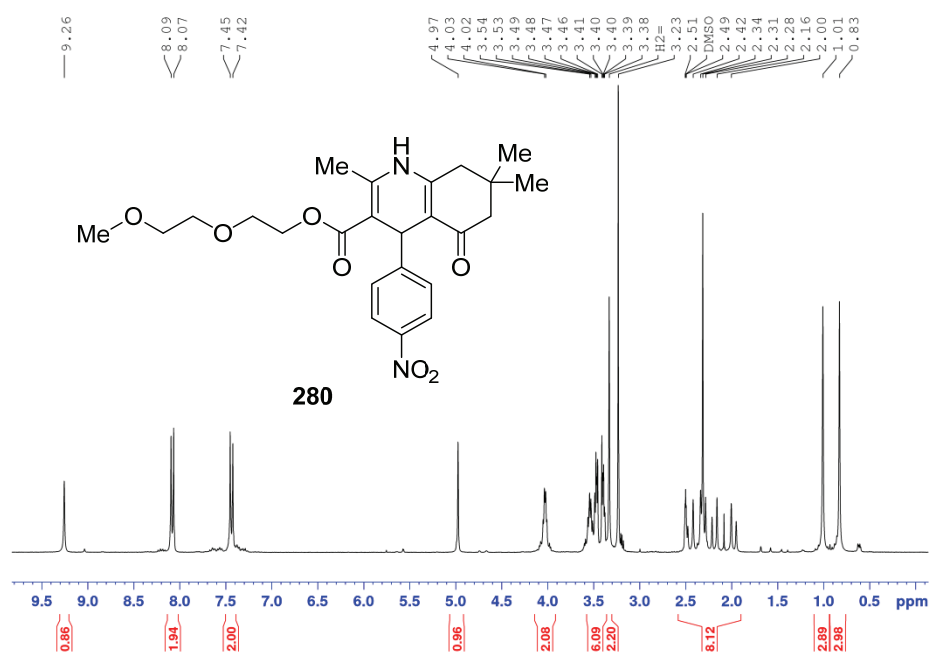


Abbildung 357: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **280** in DMSO

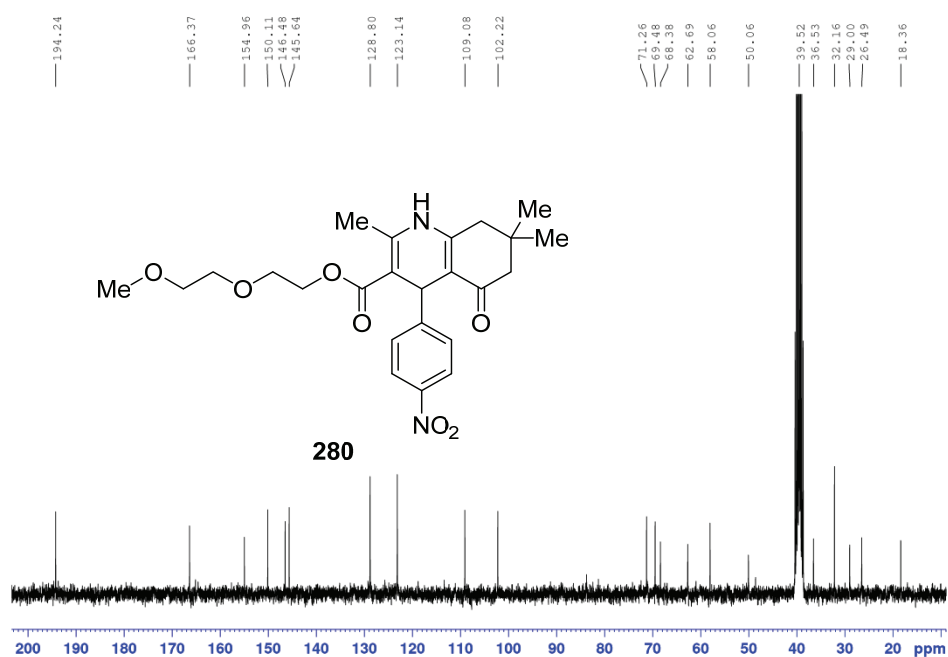


Abbildung 358: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **280** in DMSO

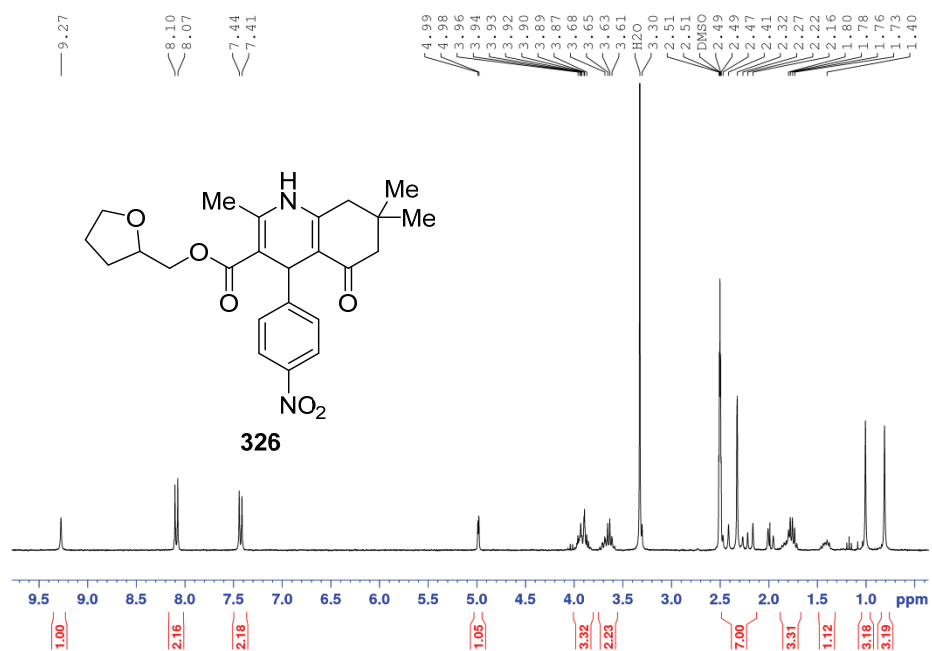


Abbildung 359: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 326 in DMSO

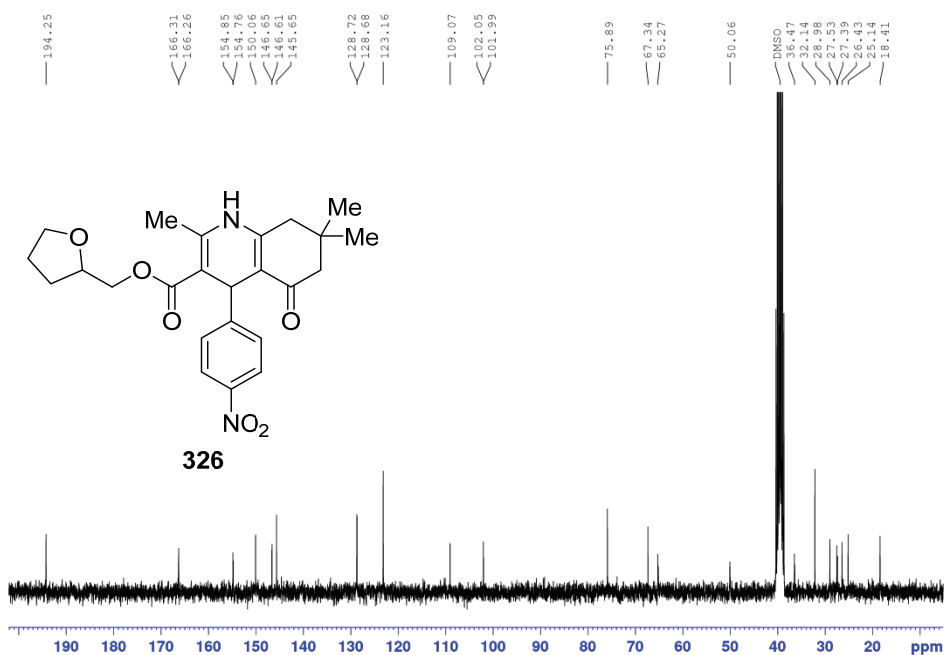


Abbildung 360: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 326 in DMSO

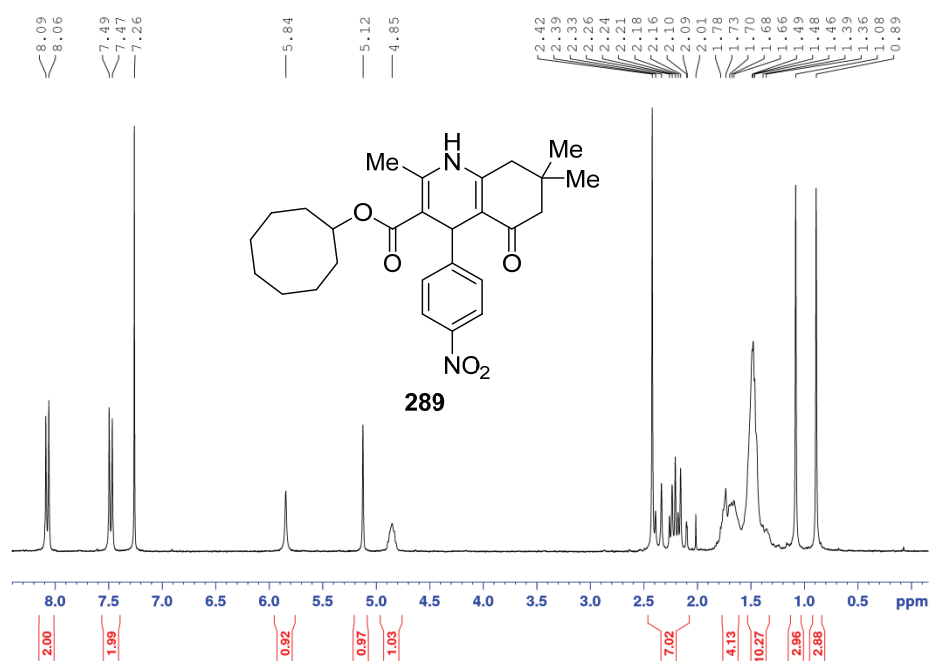


Abbildung 361: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **289** in DMSO

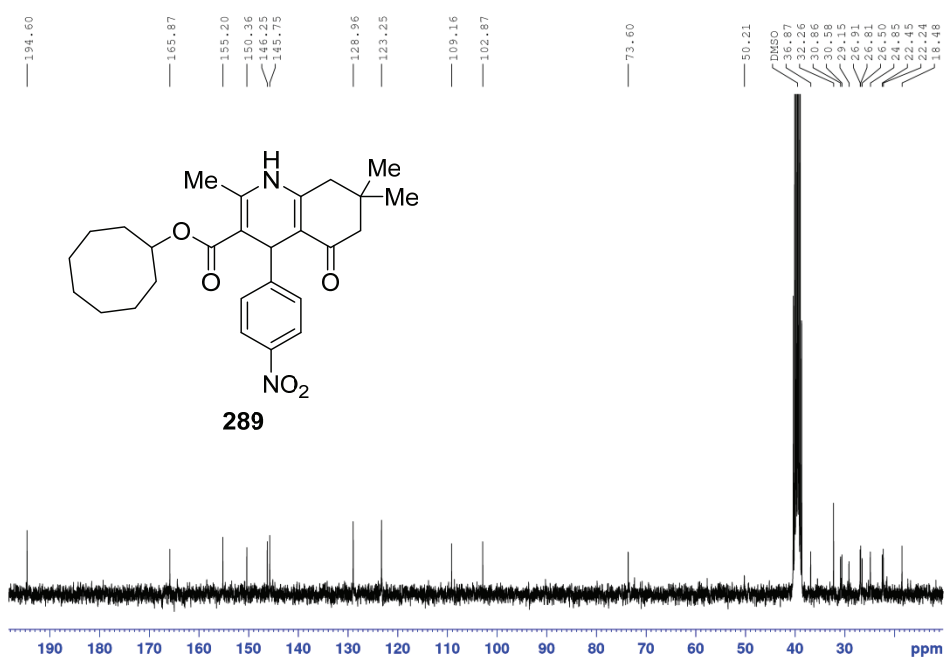


Abbildung 362: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **289** in DMSO

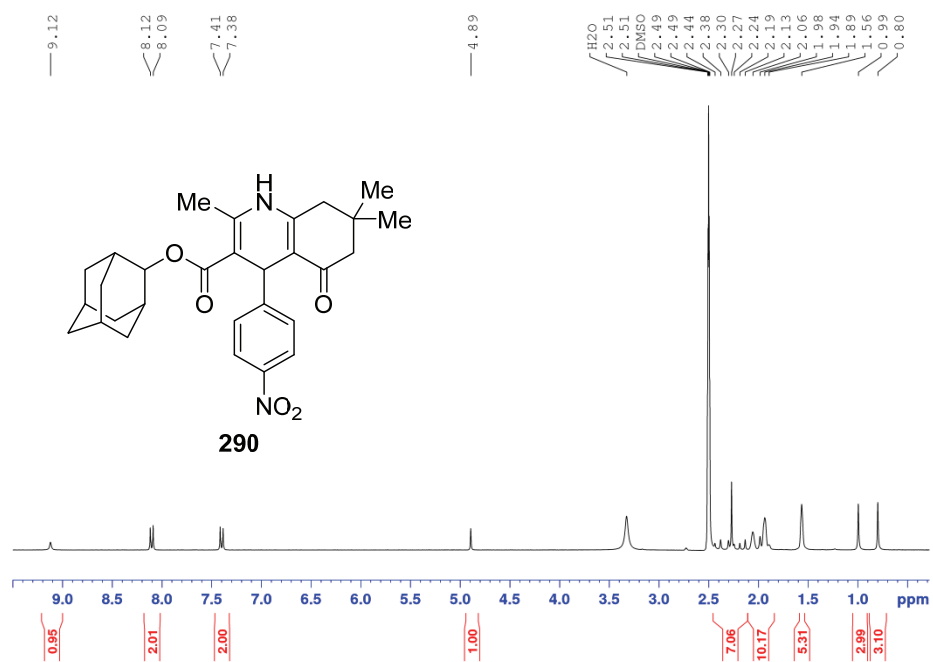


Abbildung 363: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **290** in DMSO

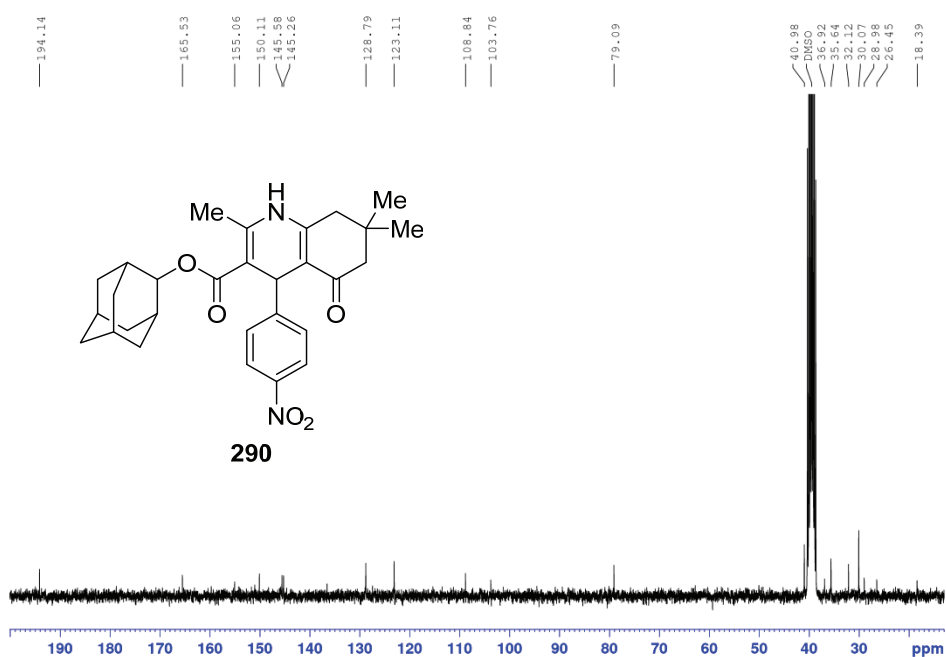


Abbildung 364: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **290** in DMSO

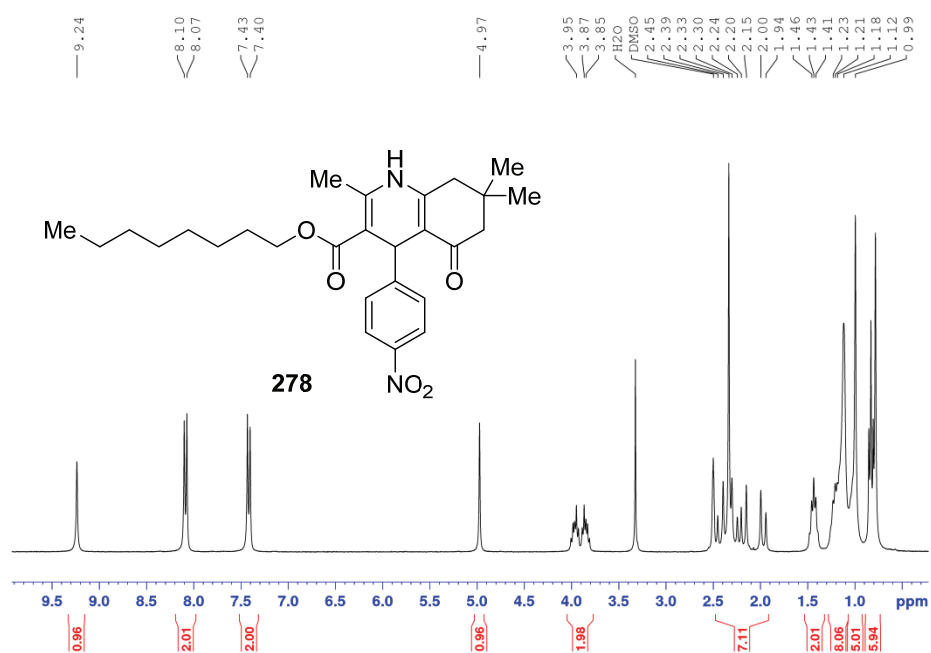


Abbildung 365: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **278** in DMSO

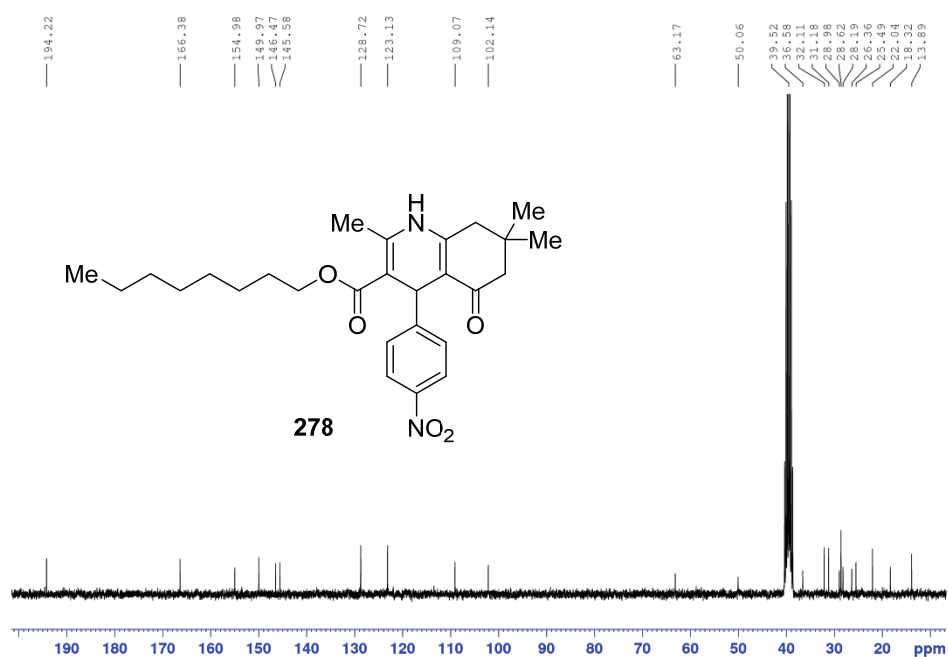


Abbildung 366: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **278** in DMSO

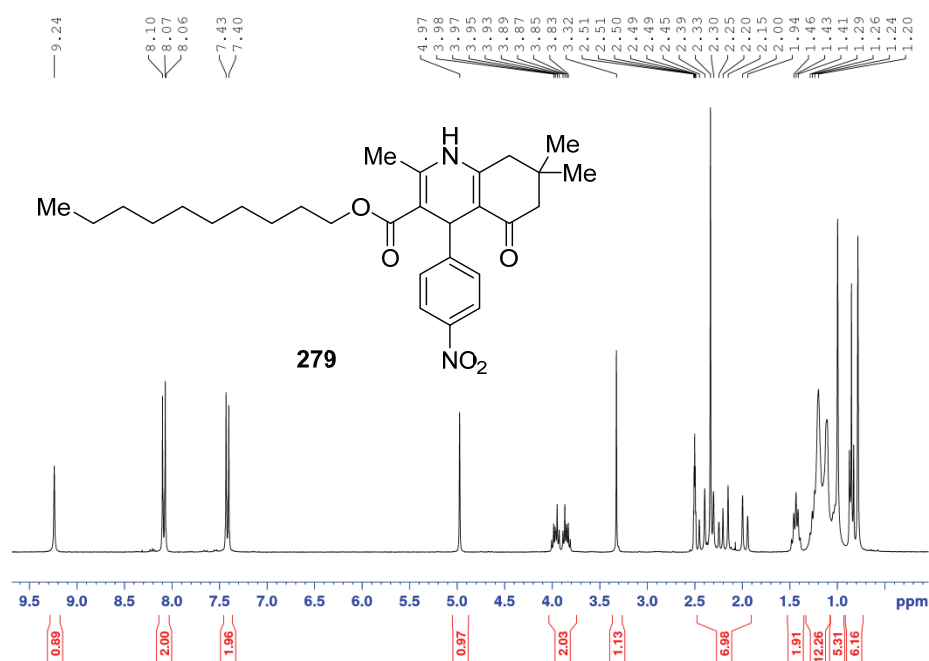


Abbildung 367: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 279 in DMSO

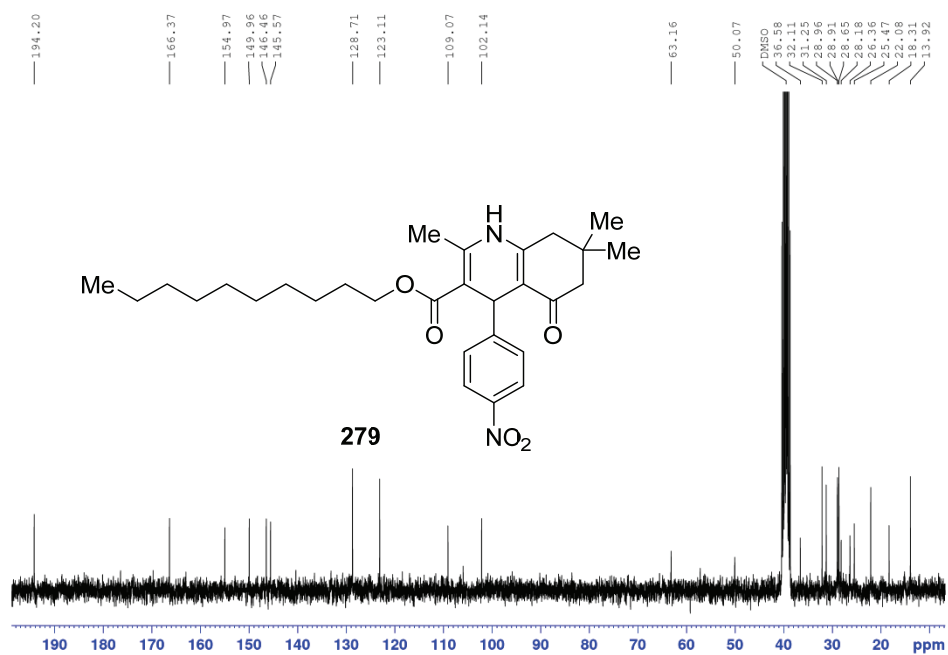


Abbildung 368: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 279 in DMSO



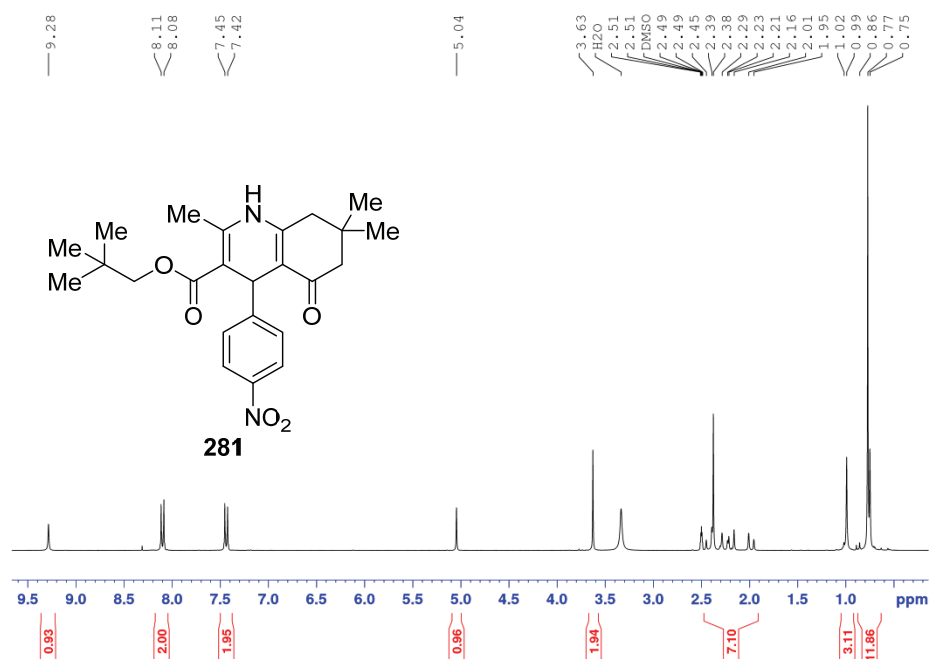


Abbildung 369: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **281** in DMSO

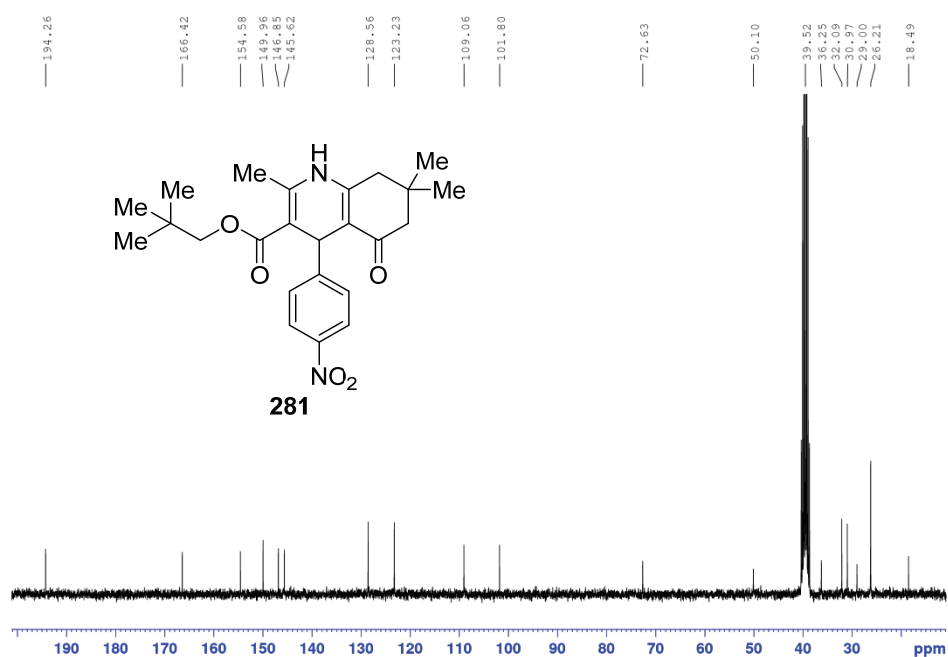


Abbildung 370: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **281** in DMSO

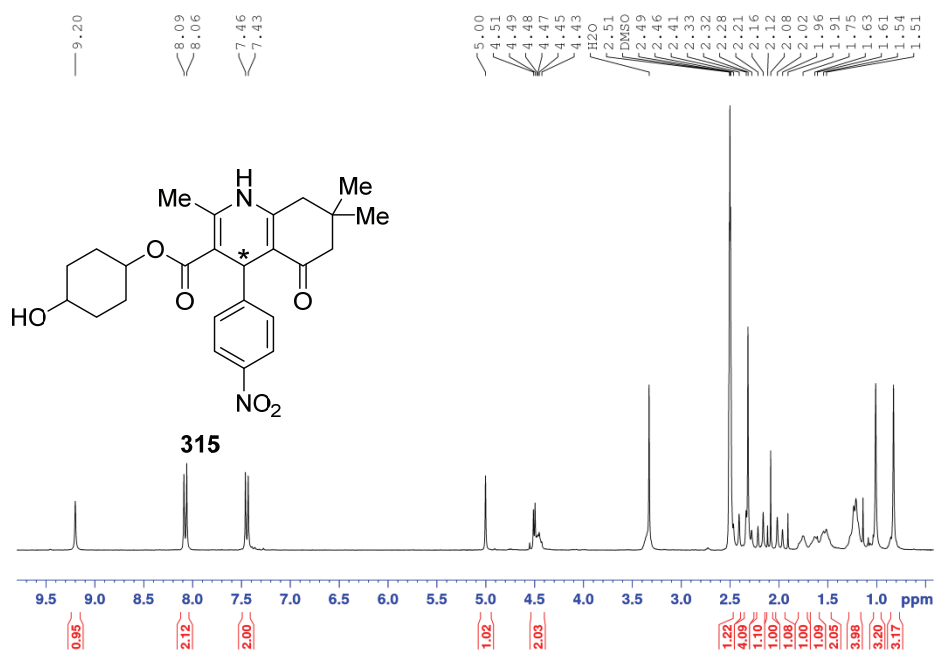


Abbildung 371: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **315** in DMSO

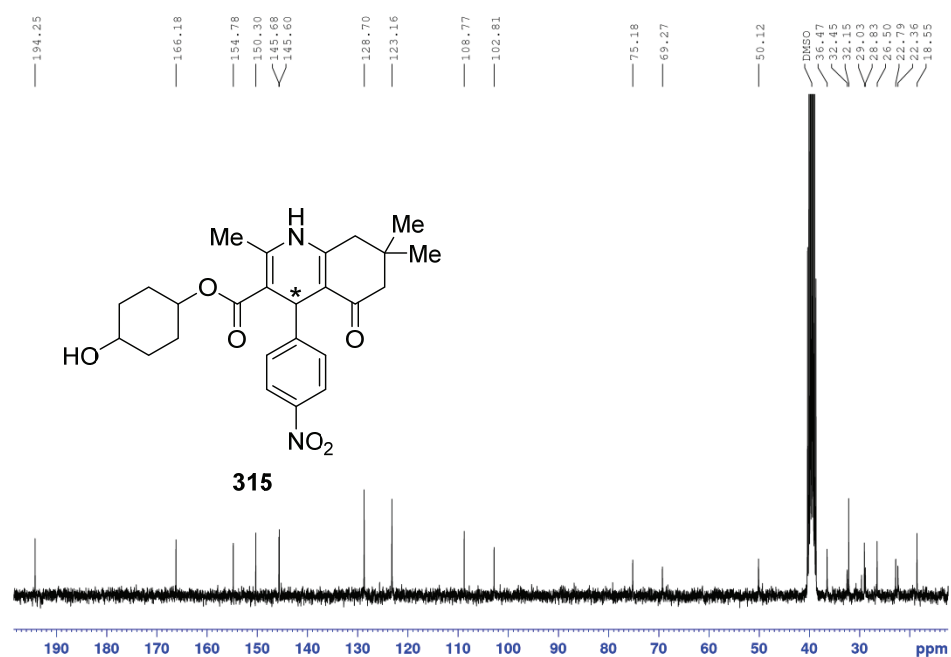


Abbildung 372: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **315** in DMSO

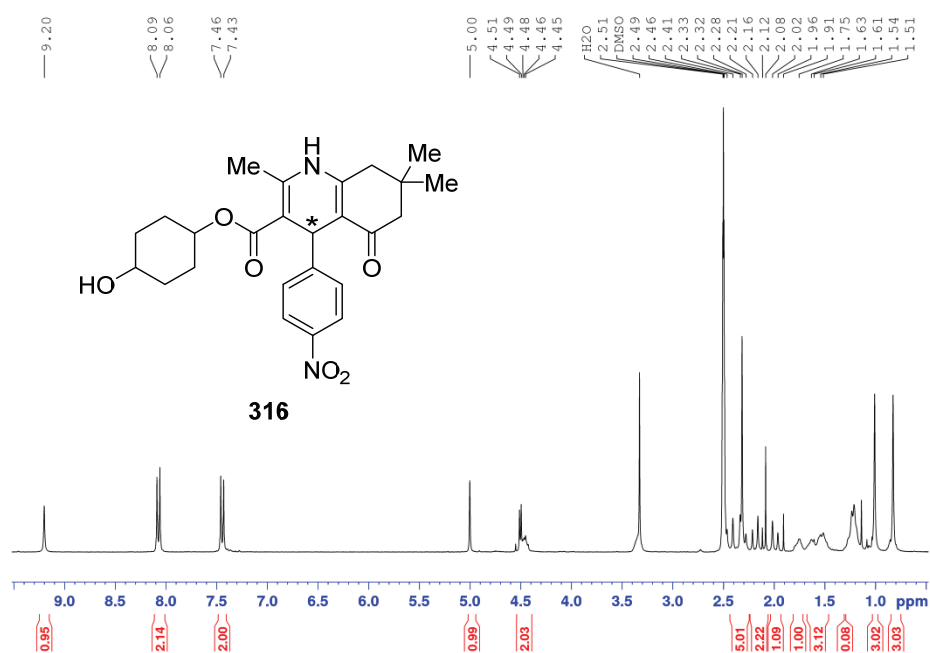


Abbildung 373: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **316** in DMSO

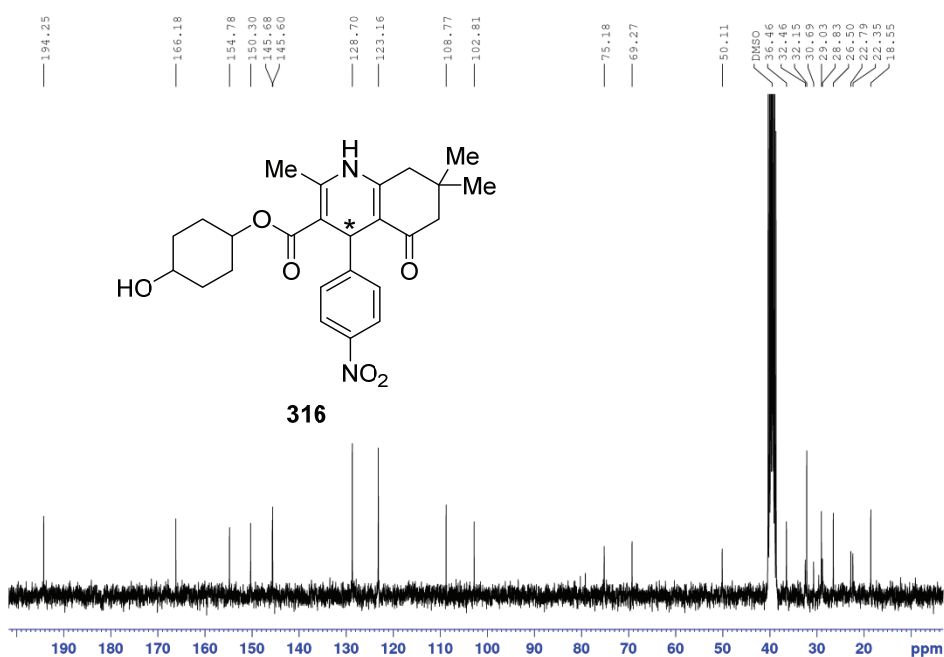


Abbildung 374: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **316** in DMSO

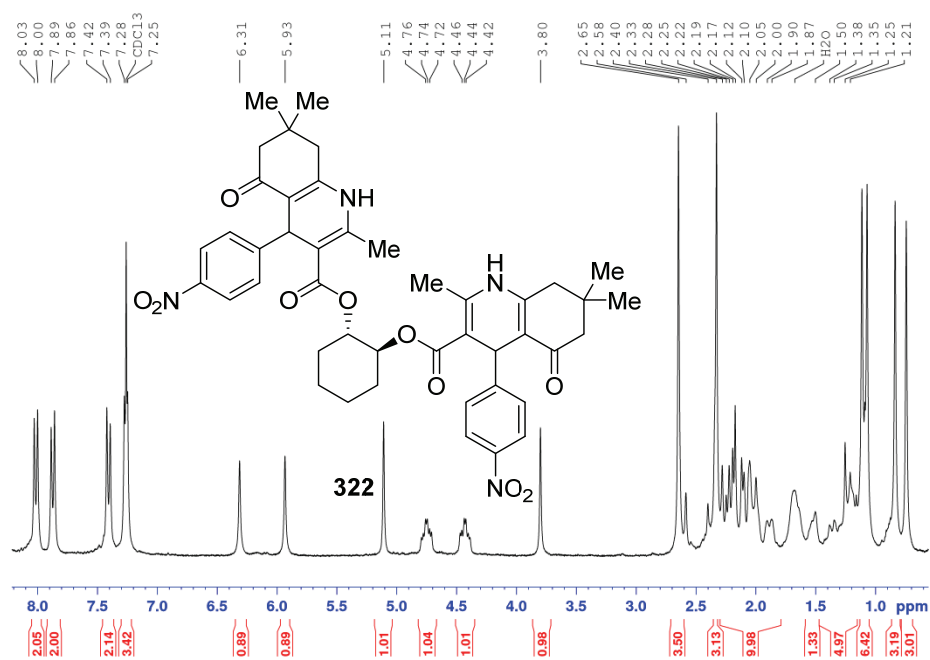


Abbildung 375: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 322 in CDCl<sub>3</sub>

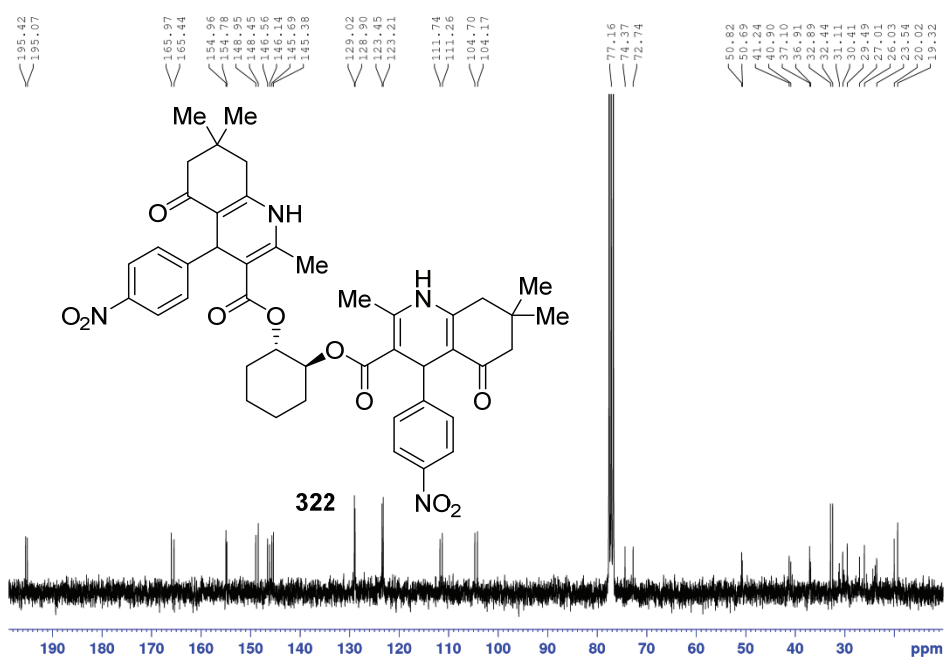


Abbildung 376: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 322 in CDCl<sub>3</sub>

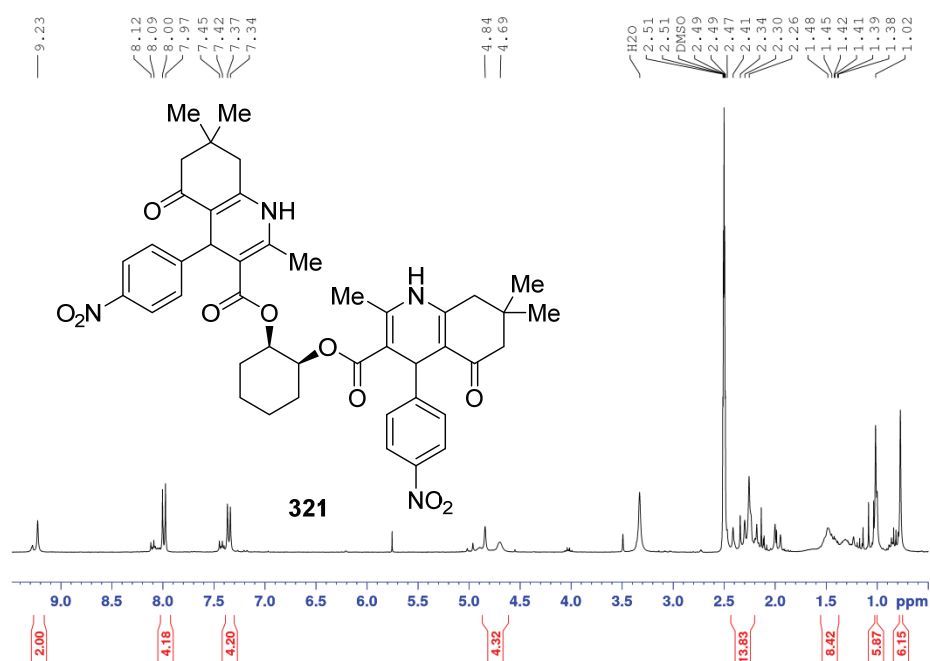


Abbildung 377: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 321 in DMSO

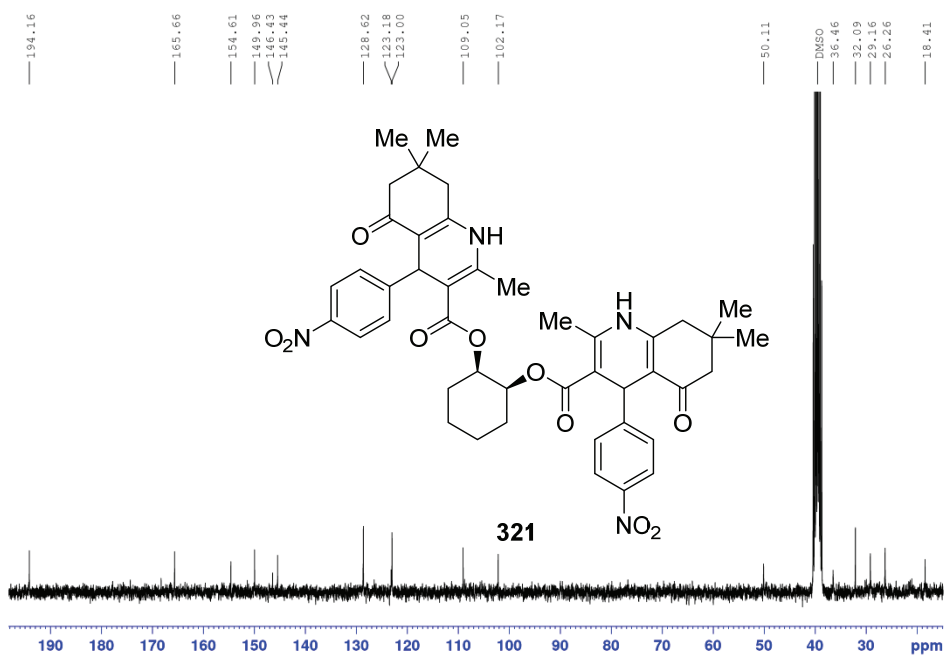


Abbildung 378: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 321 in DMSO

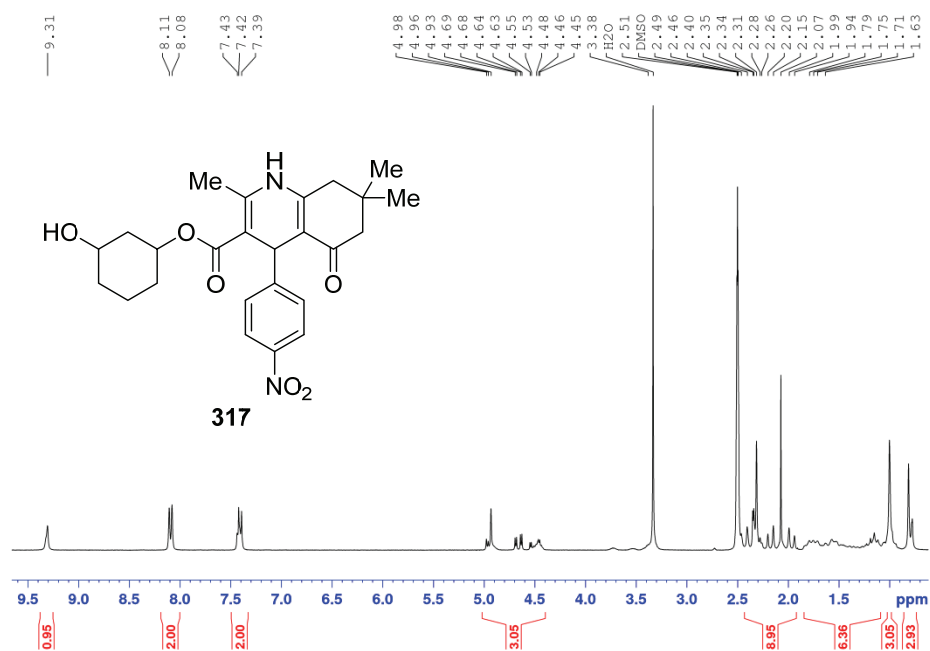


Abbildung 379: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 317 in DMSO

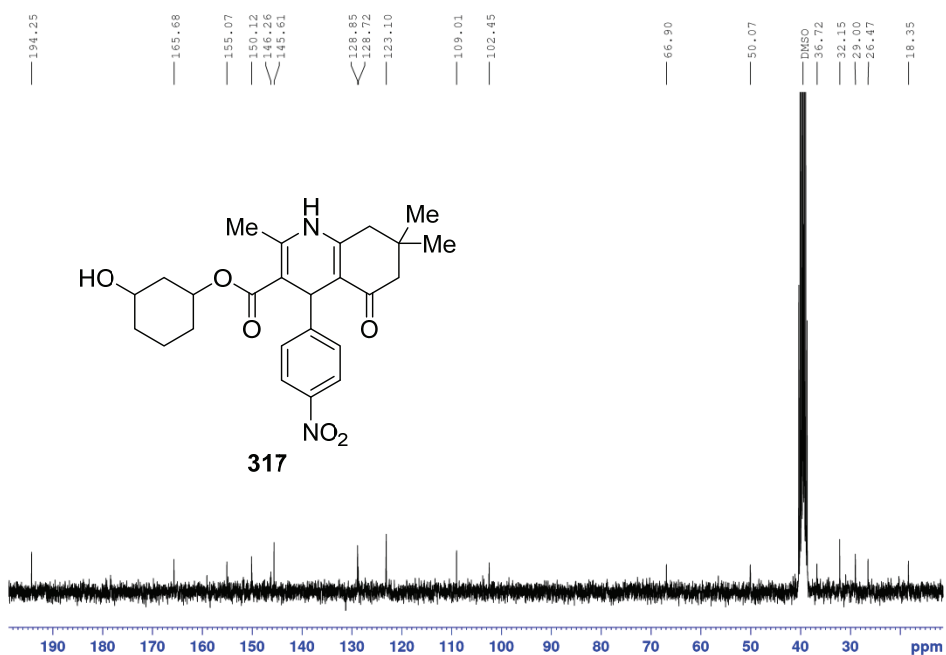


Abbildung 380: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 317 in DMSO

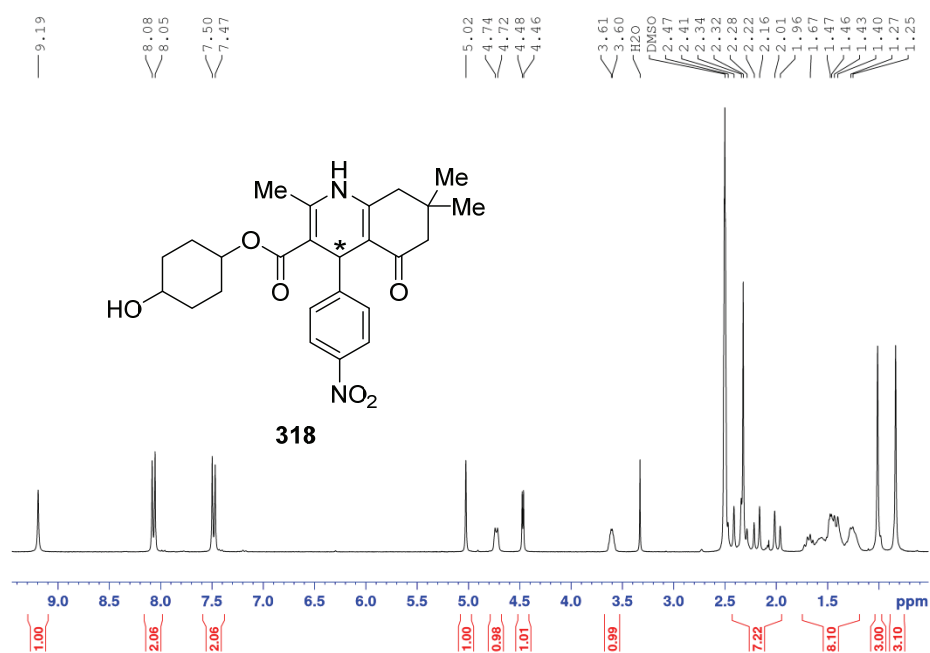


Abbildung 381: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **318** in DMSO

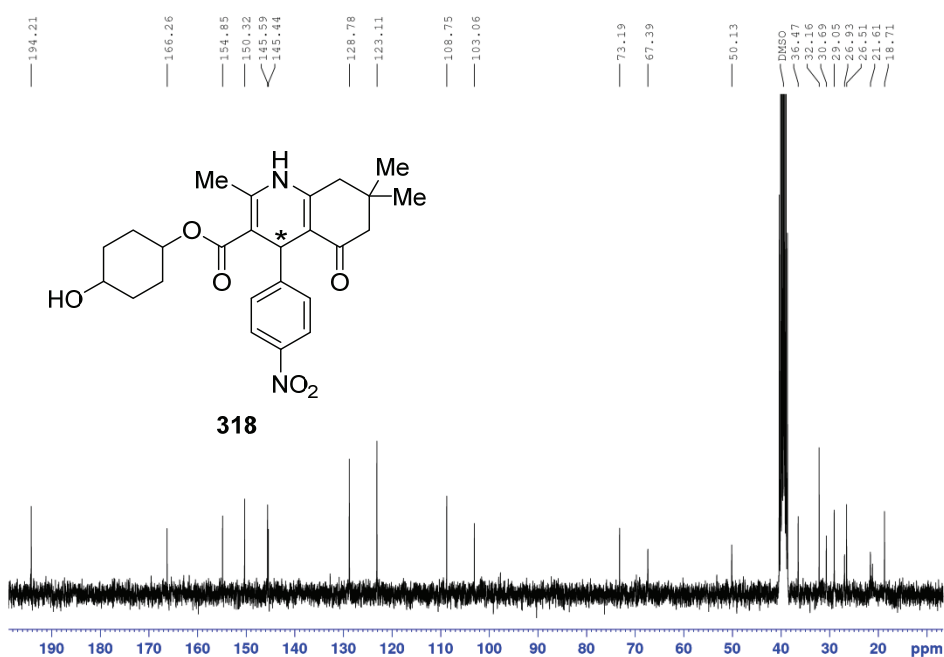


Abbildung 382: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **318** in DMSO

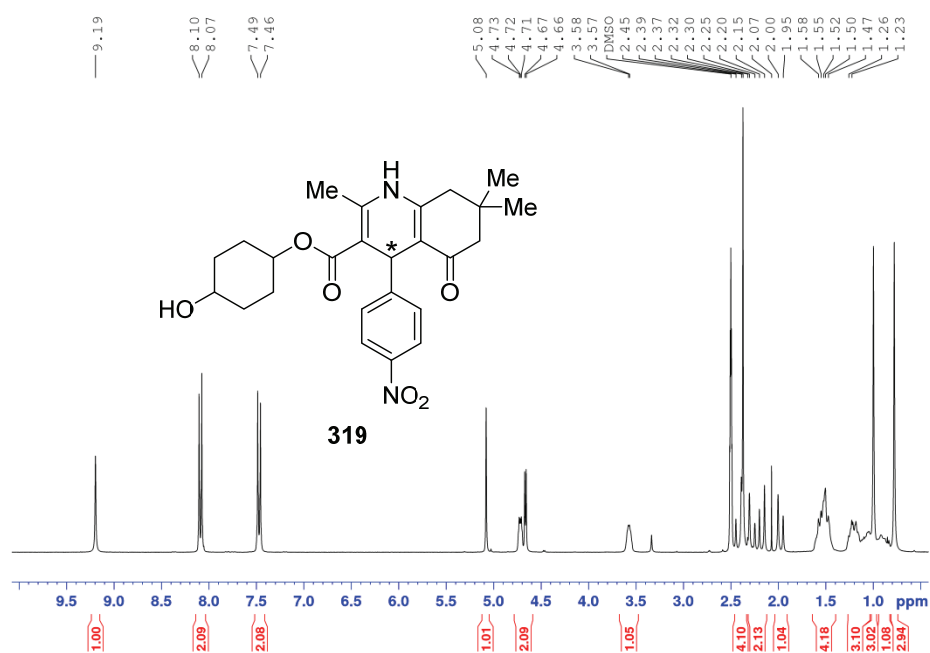


Abbildung 383: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 319 in DMSO

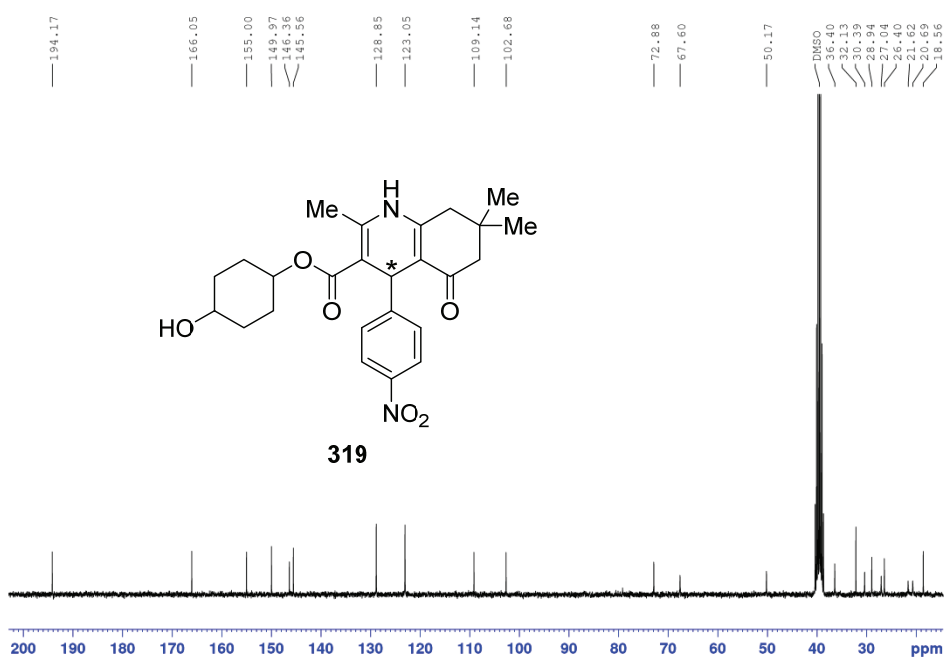


Abbildung 384: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 319 in DMSO



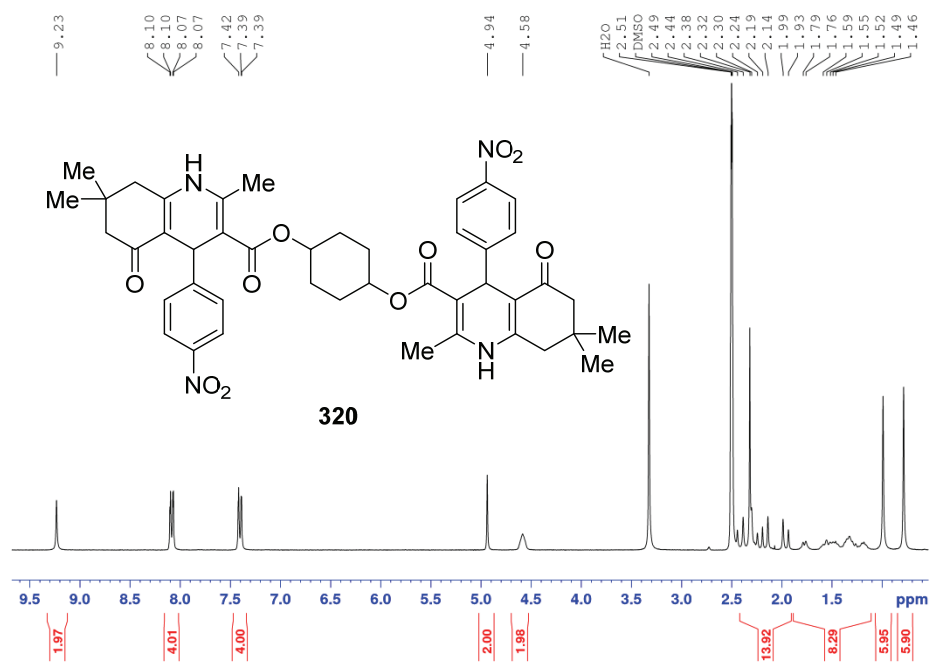


Abbildung 385: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **320** in DMSO

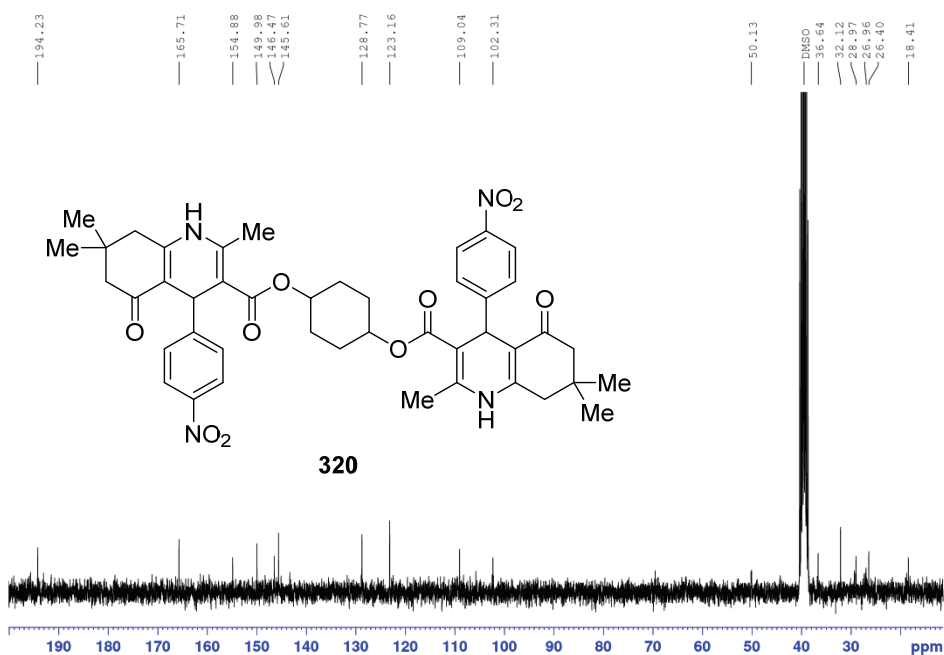


Abbildung 386: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **320** in DMSO

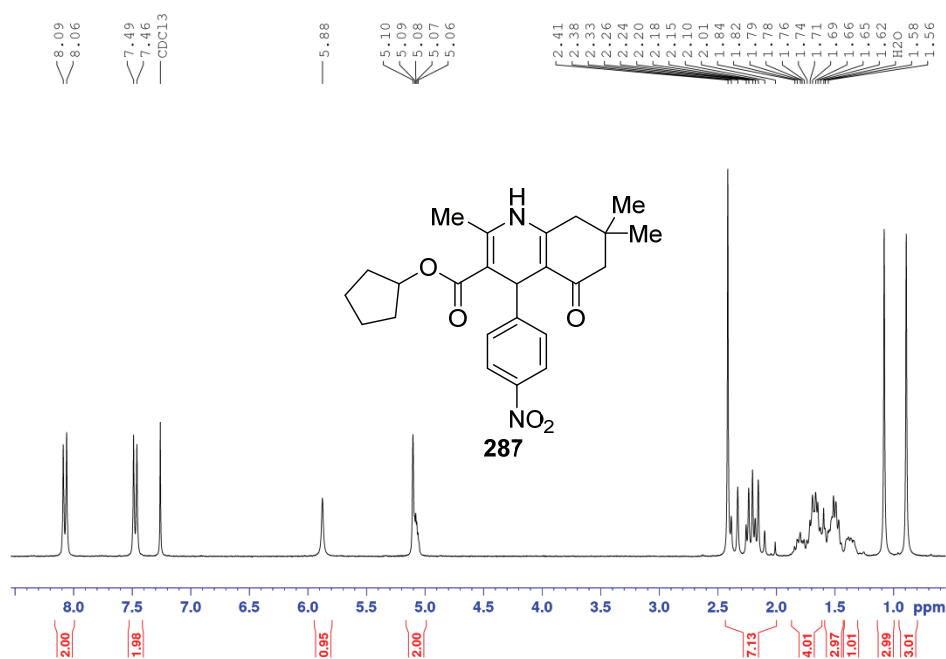


Abbildung 387: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **287** in CDCl<sub>3</sub>

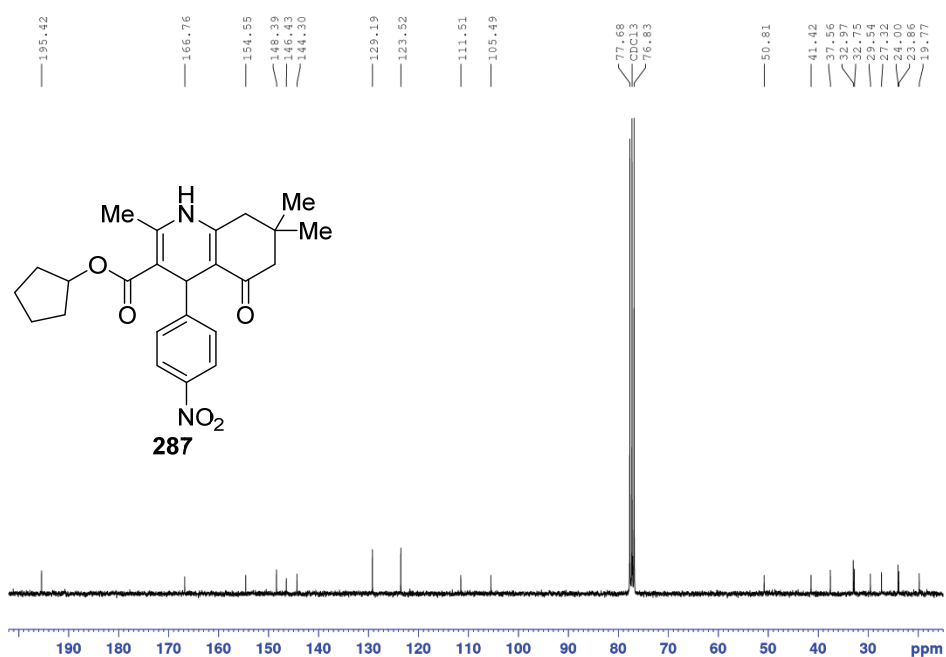


Abbildung 388: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **287** in CDCl<sub>3</sub>

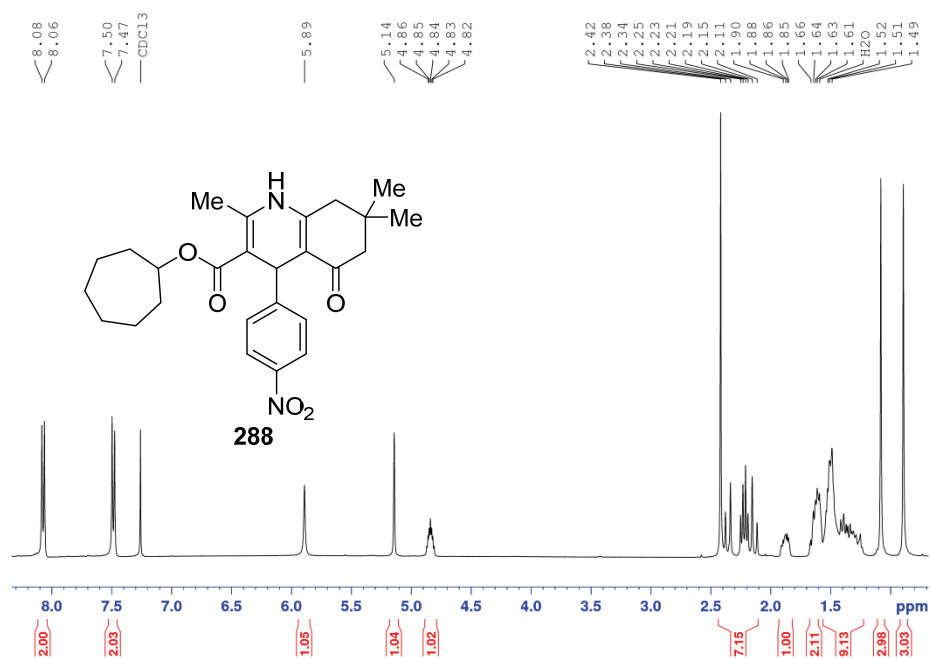


Abbildung 389: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **288** in CDCl<sub>3</sub>

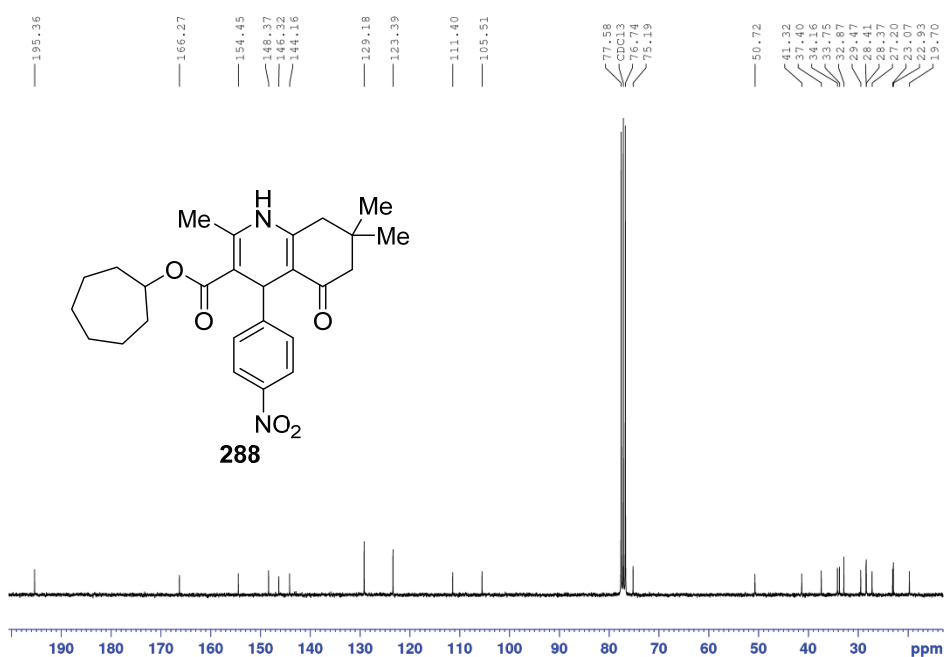


Abbildung 390: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **288** in CDCl<sub>3</sub>

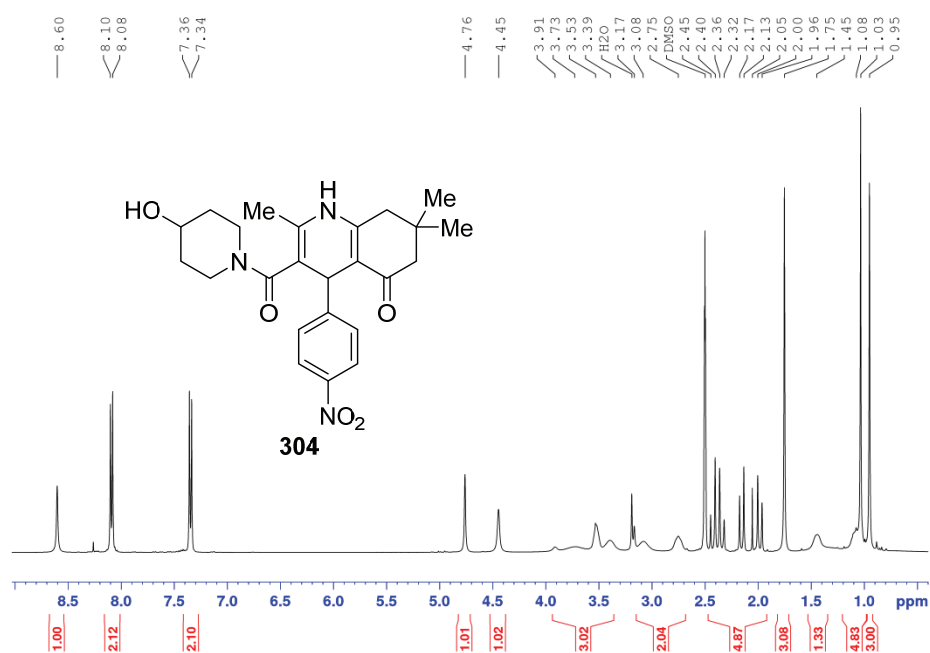


Abbildung 391: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **304** in DMSO

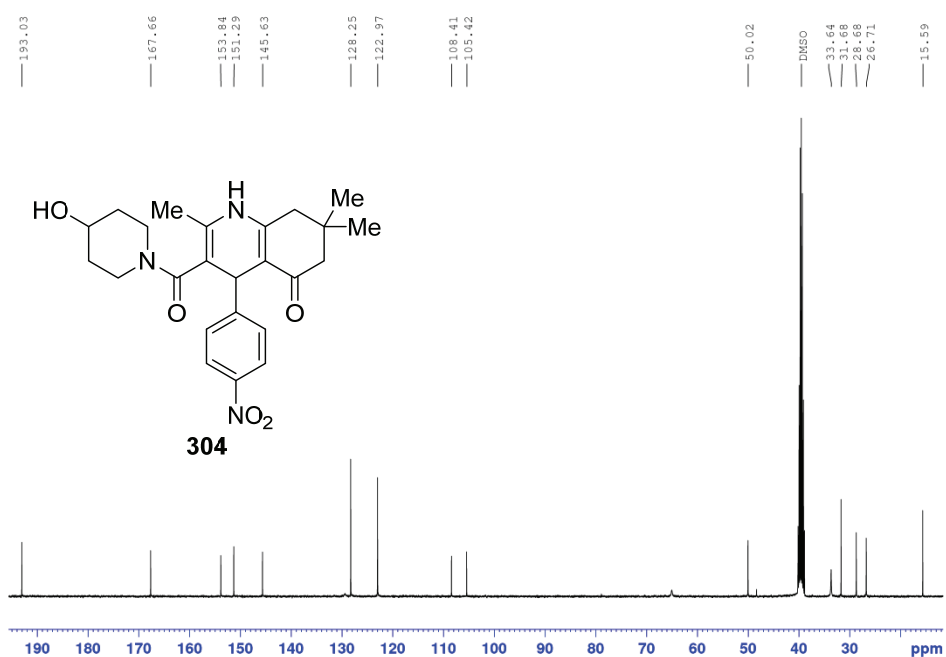


Abbildung 392: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **304** in DMSO

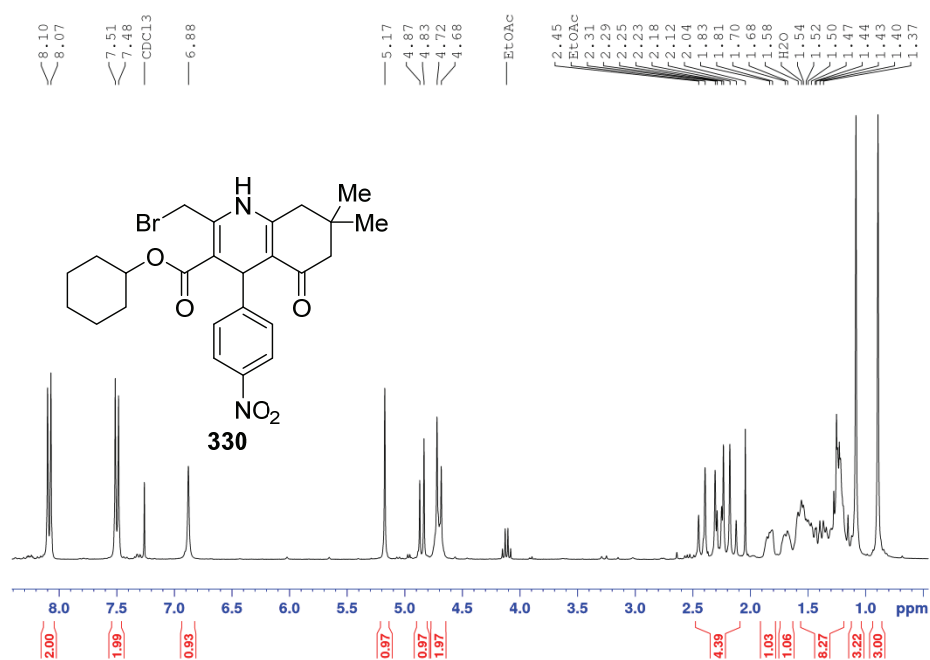


Abbildung 393: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **330** in CDCl<sub>3</sub>

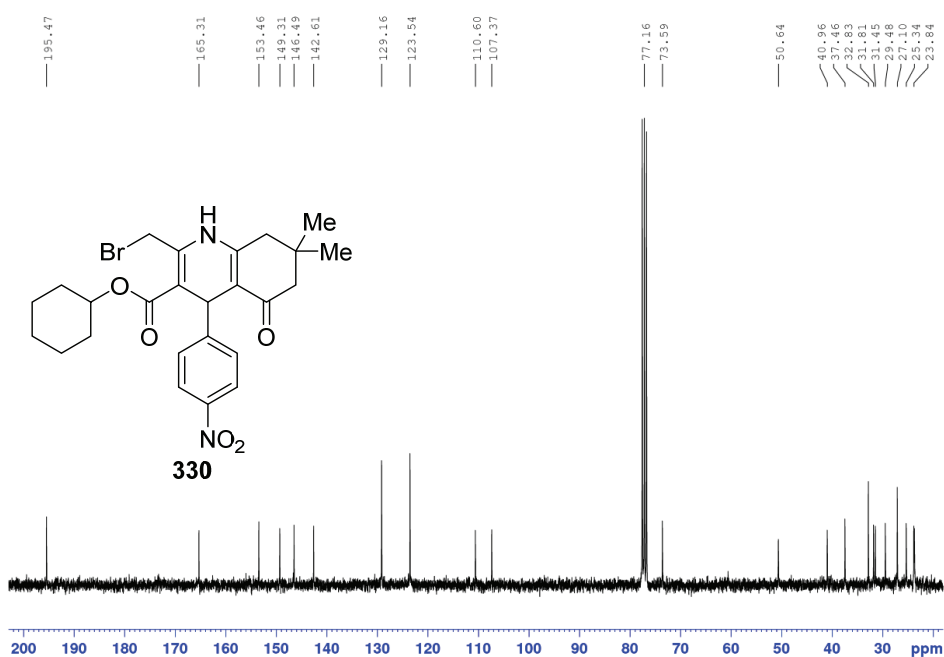


Abbildung 394: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **330** in CDCl<sub>3</sub>

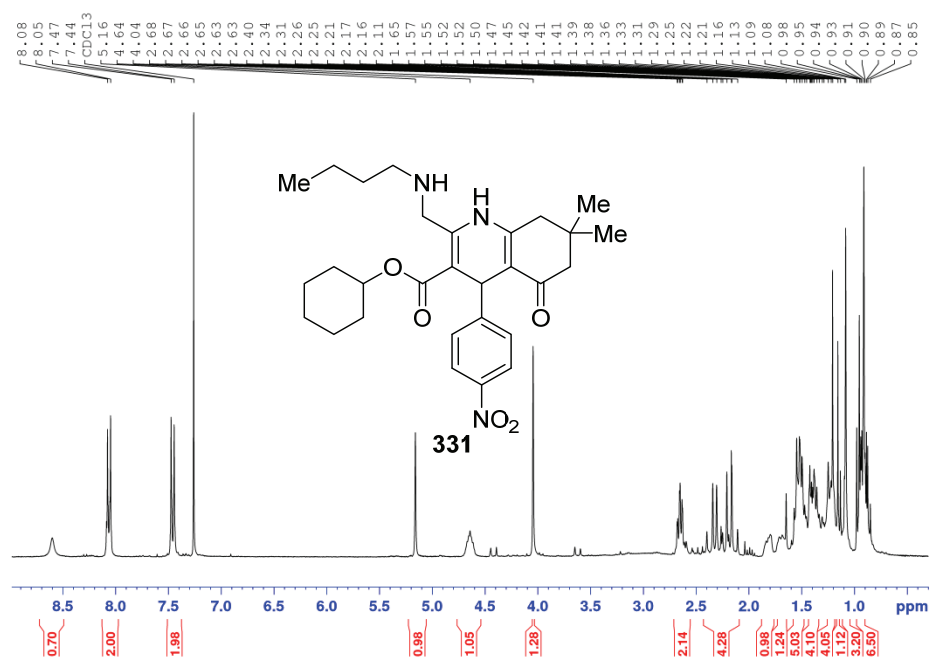


Abbildung 395: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **331** in CDCl<sub>3</sub>

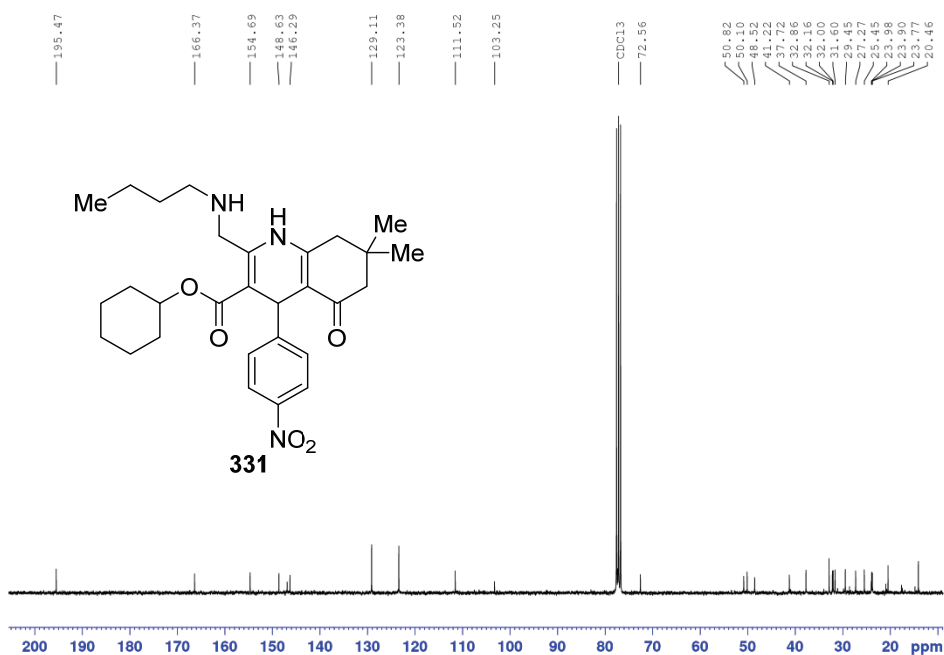


Abbildung 396: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **331** in CDCl<sub>3</sub>

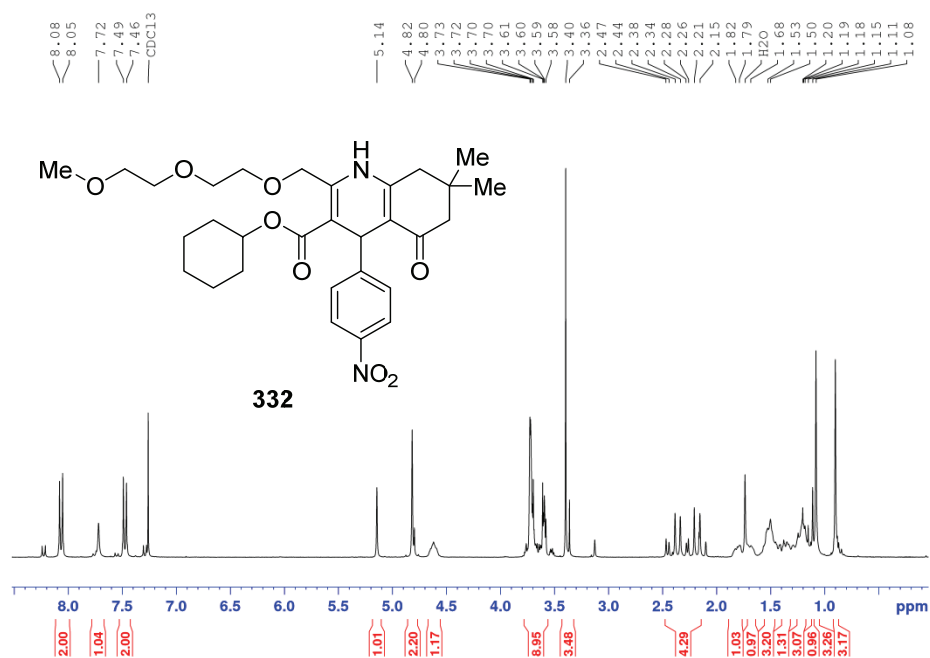


Abbildung 397: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **332** in CDCl<sub>3</sub>

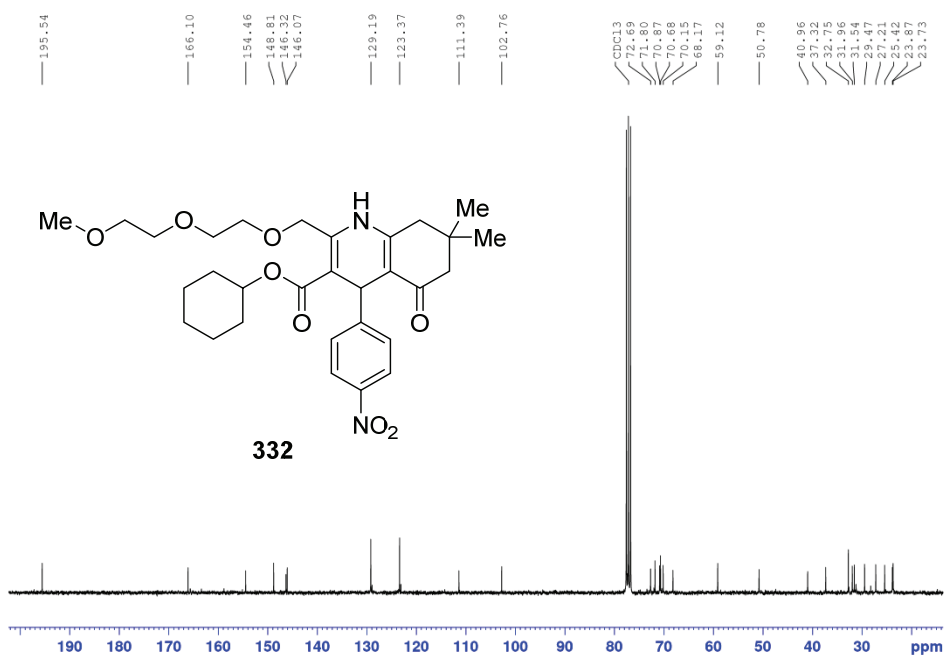


Abbildung 398: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **332** in CDCl<sub>3</sub>

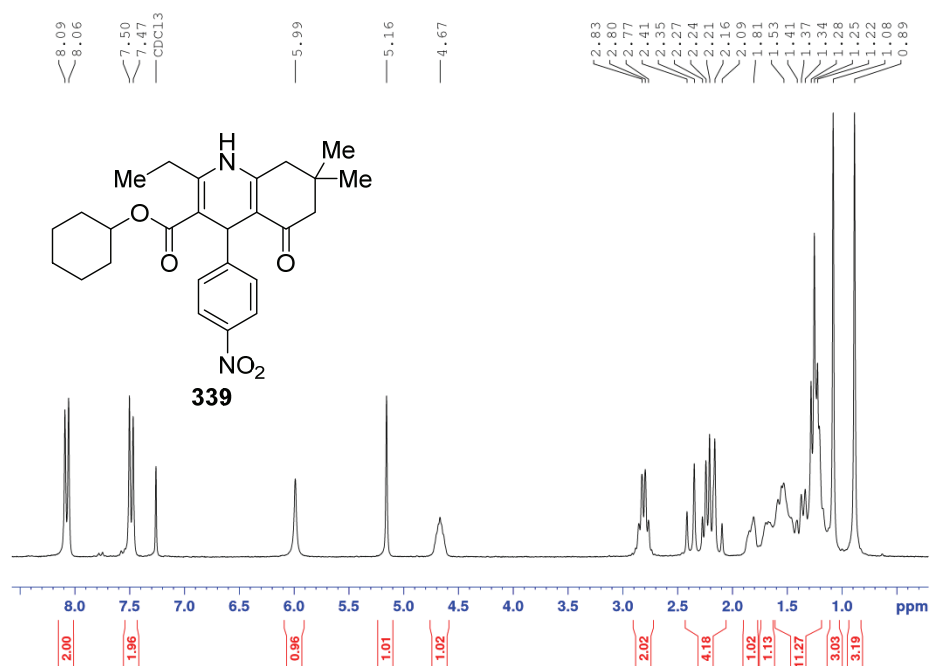


Abbildung 399: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 339 in CDCl<sub>3</sub>

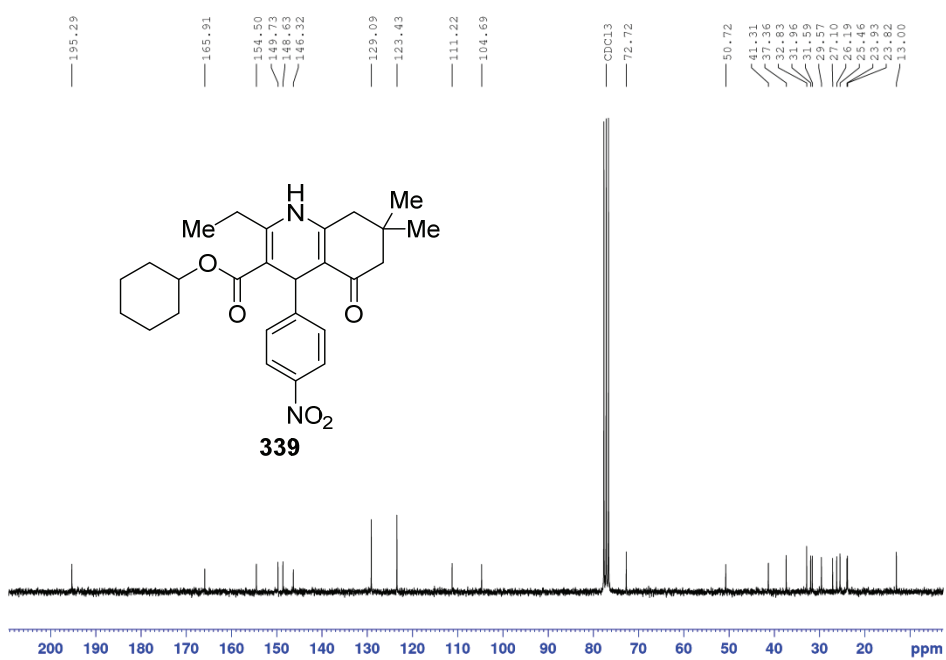


Abbildung 400: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 339 in CDCl<sub>3</sub>



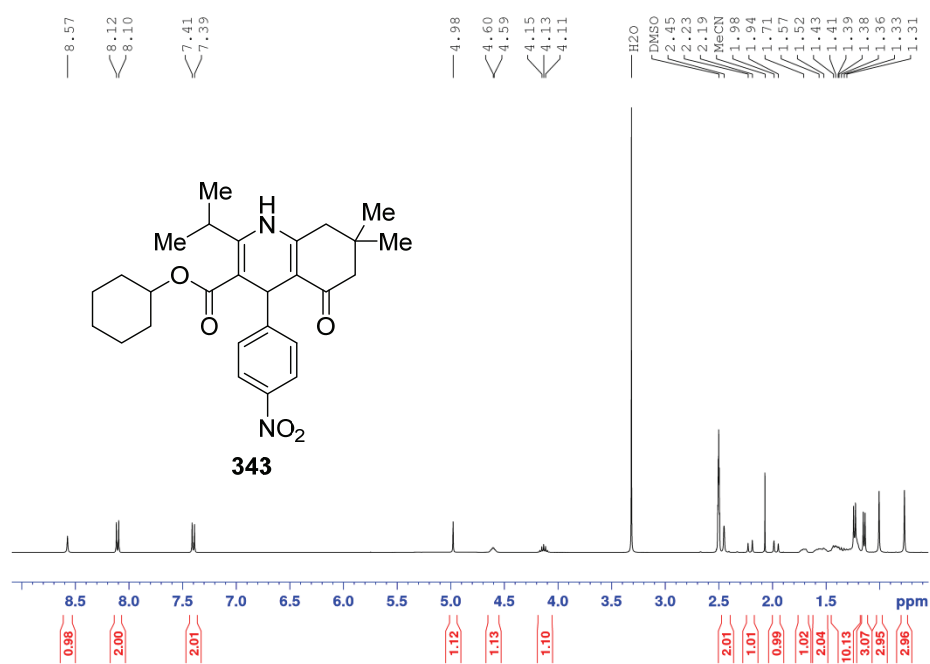


Abbildung 401: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **343** in DMSO

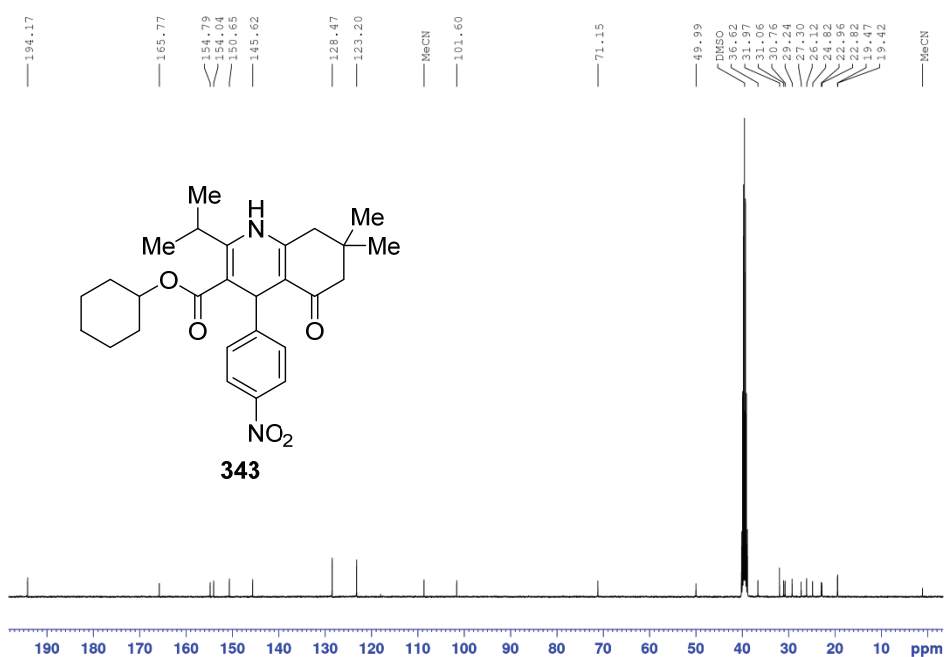


Abbildung 402: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **343** in DMSO

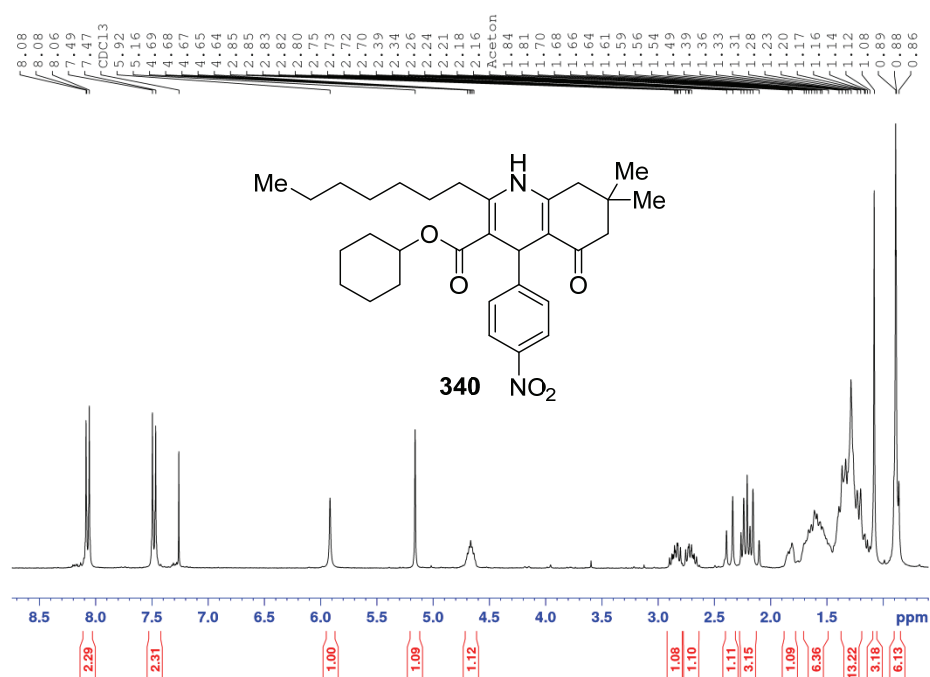


Abbildung 403: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **340** in CDCl<sub>3</sub>

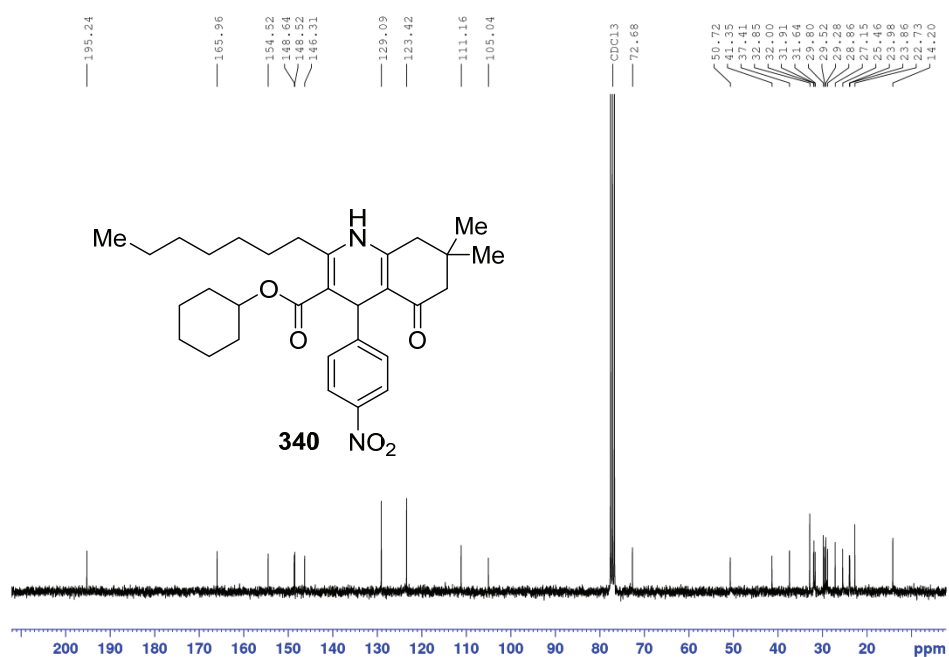


Abbildung 404: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **340** in CDCl<sub>3</sub>

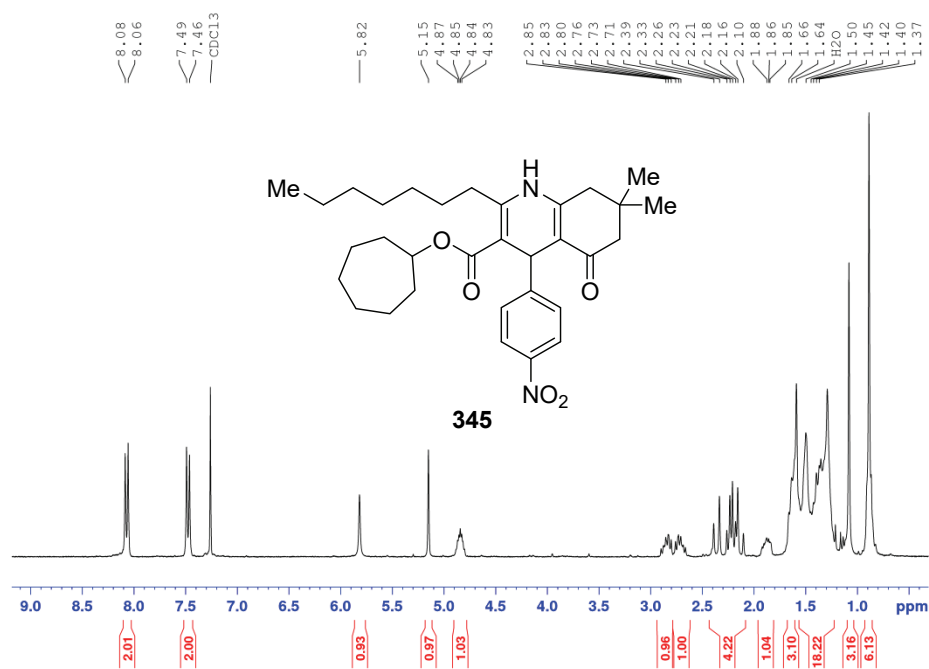


Abbildung 405: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **345** in CDCl<sub>3</sub>

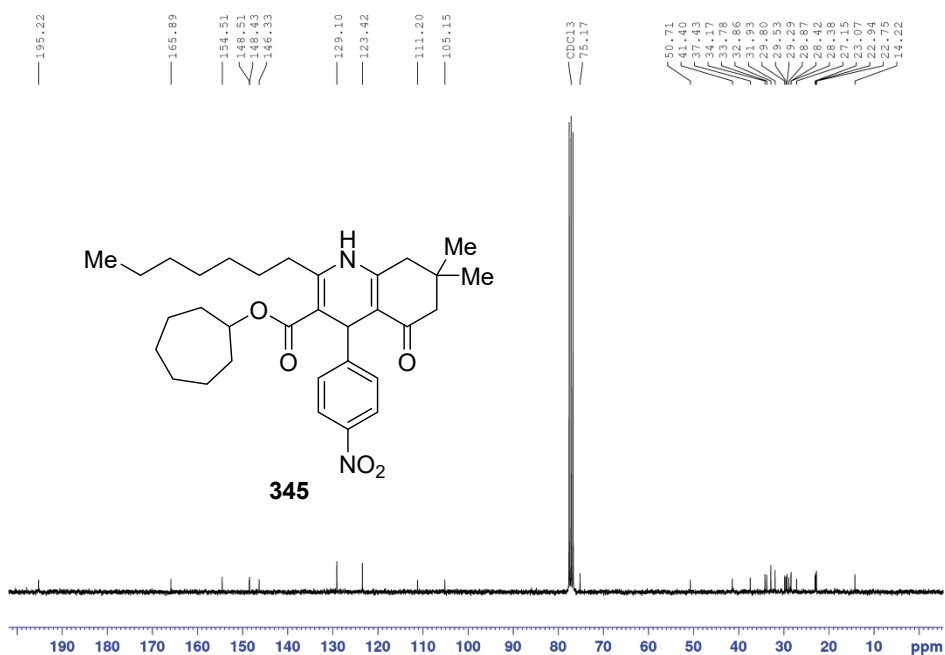


Abbildung 406: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **345** in CDCl<sub>3</sub>

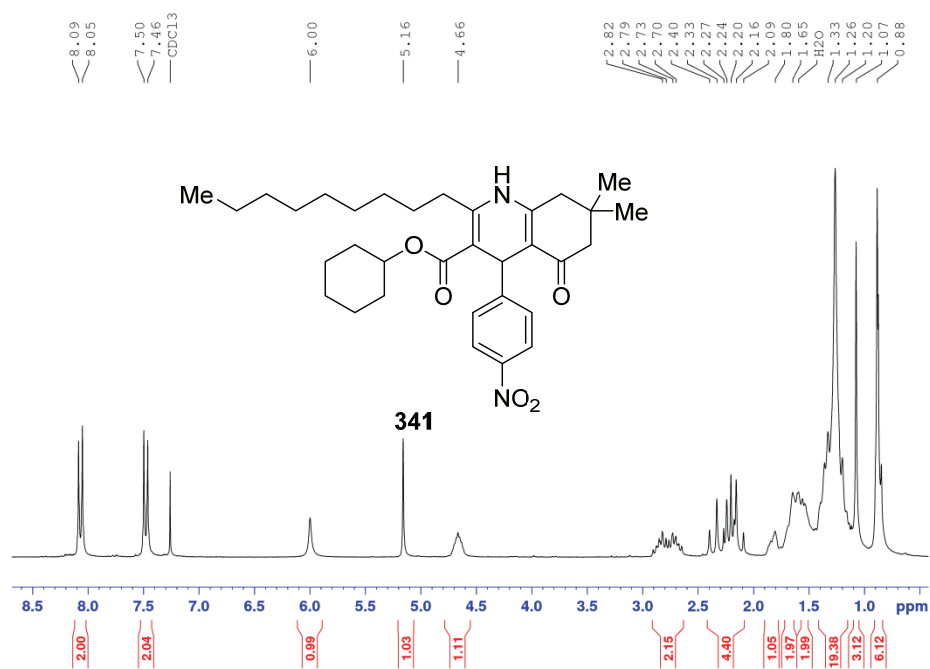


Abbildung 407: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **341** in CDCl<sub>3</sub>

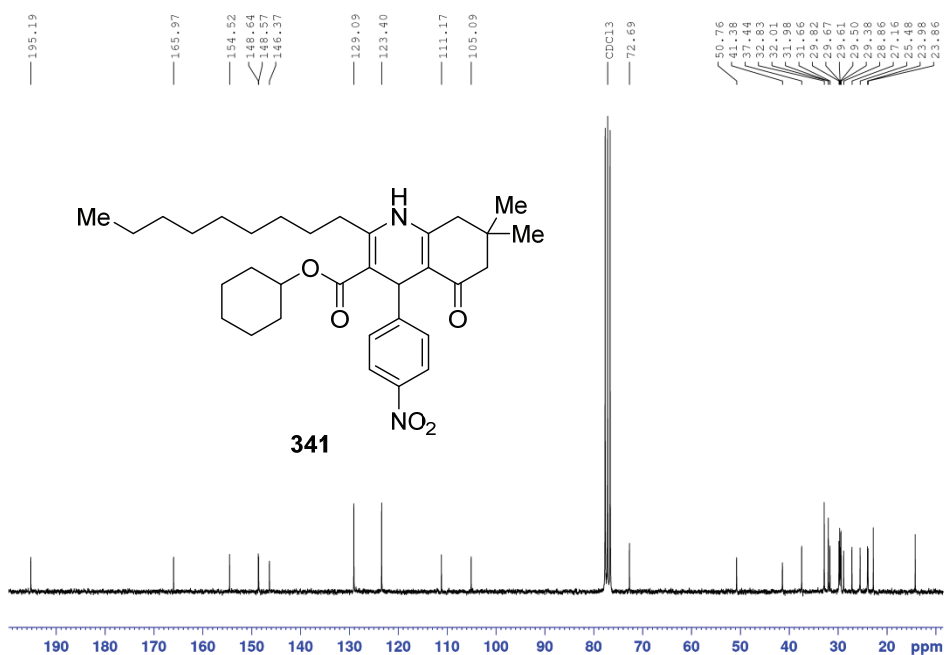


Abbildung 408: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **341** in CDCl<sub>3</sub>

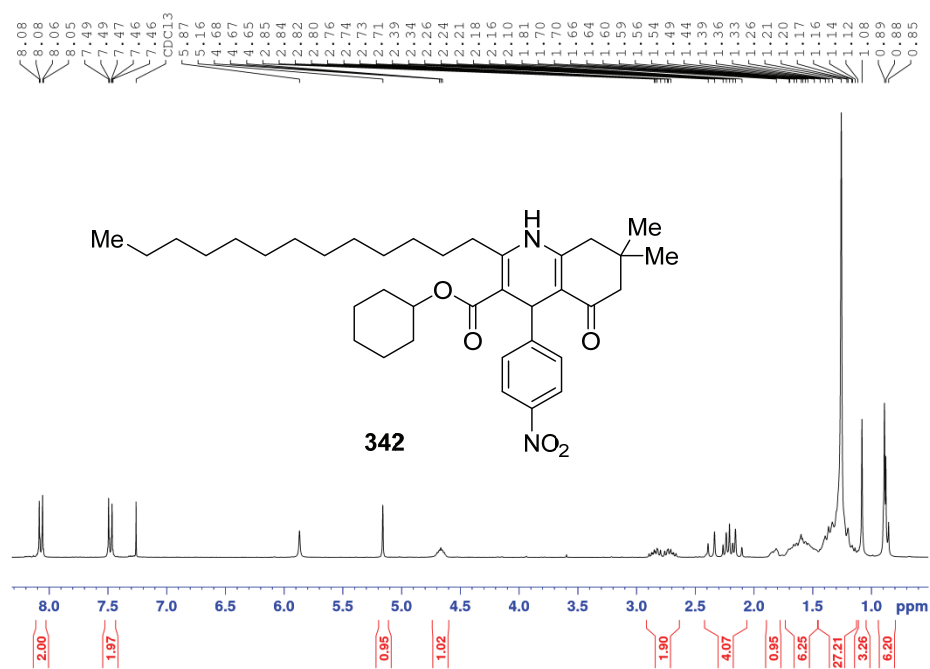


Abbildung 409: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **342** in CDCl<sub>3</sub>

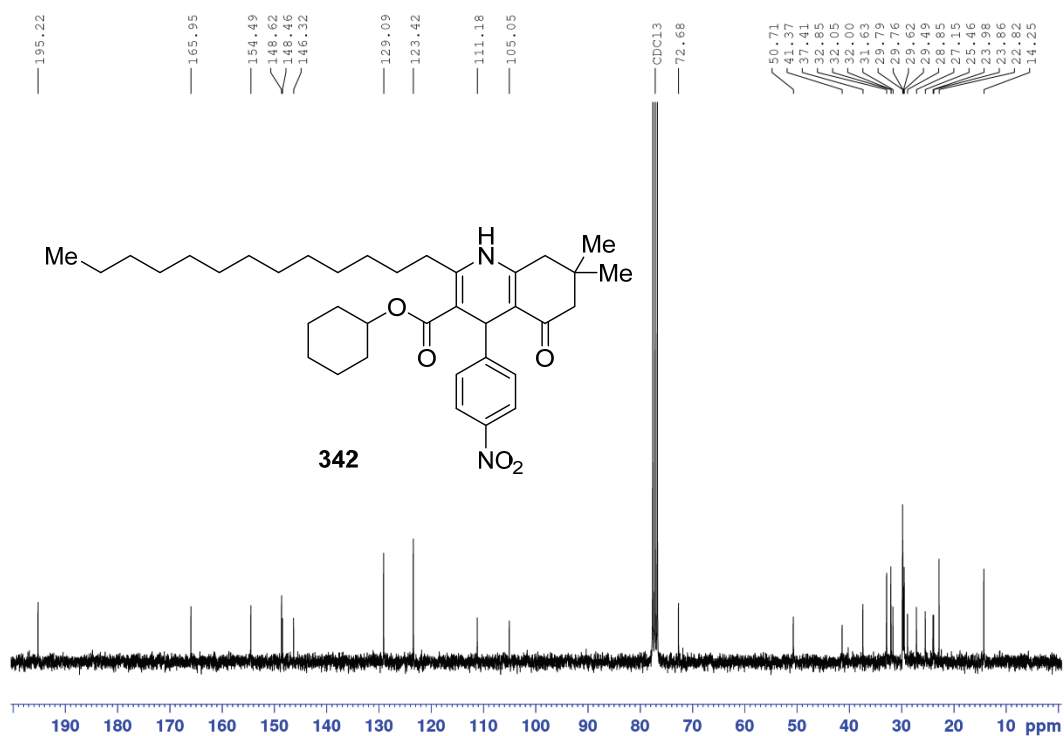


Abbildung 410: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **342** in CDCl<sub>3</sub>

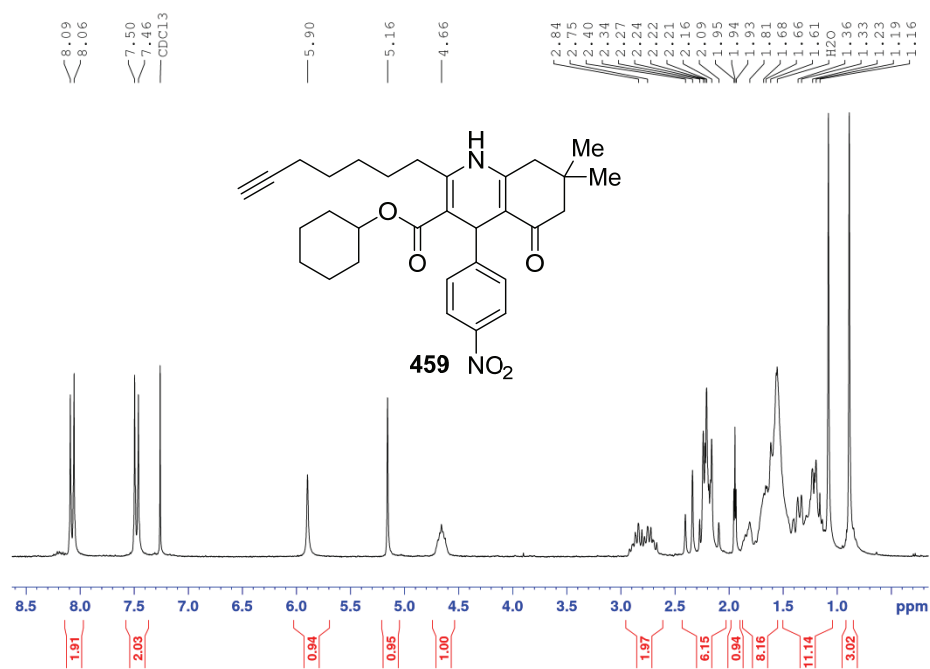


Abbildung 411: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **459** in CDCl<sub>3</sub>

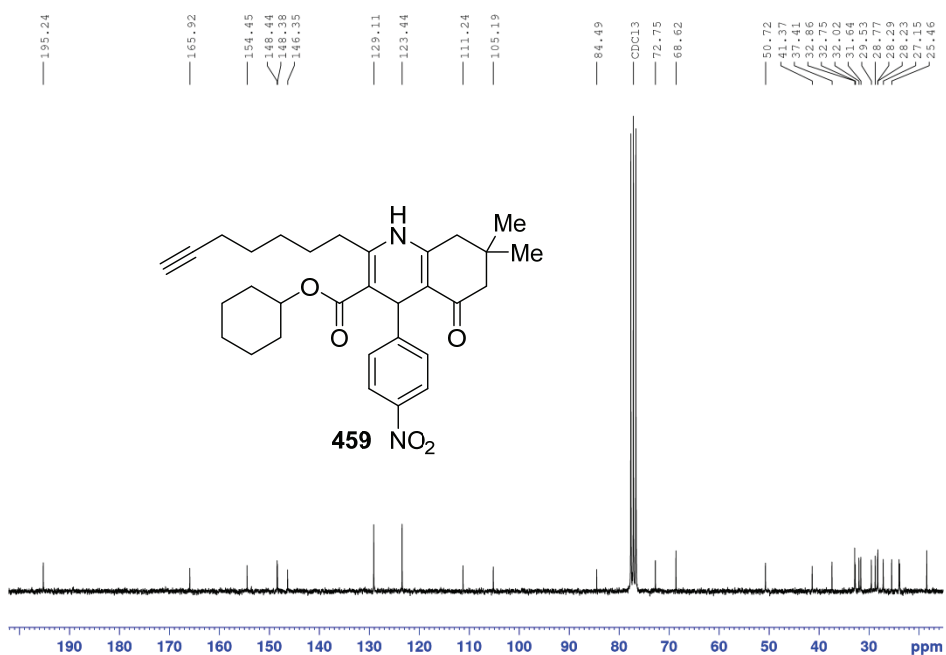


Abbildung 412: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **459** in CDCl<sub>3</sub>

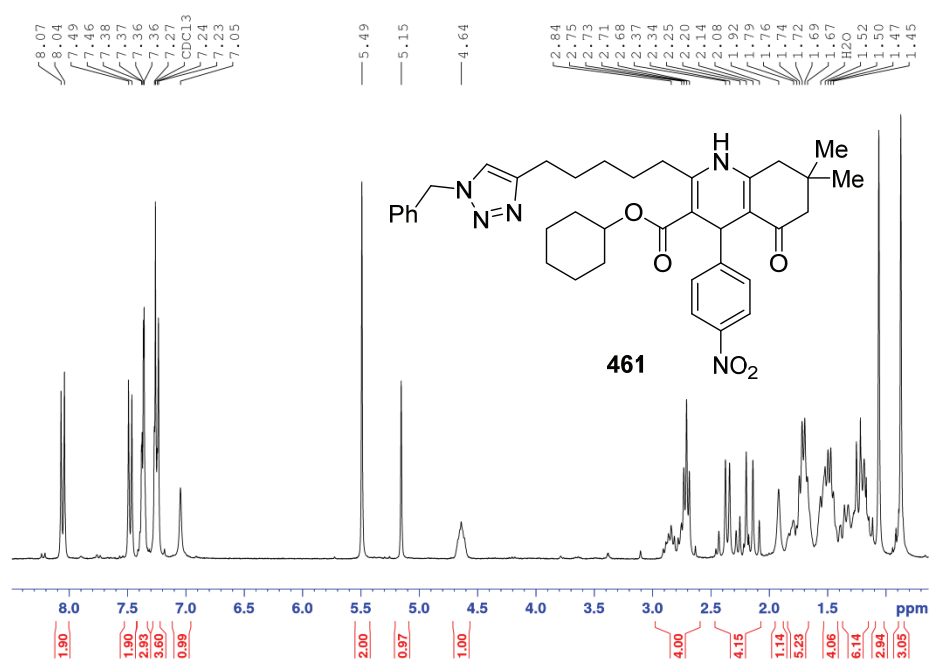


Abbildung 413: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **461** in CDCl<sub>3</sub>

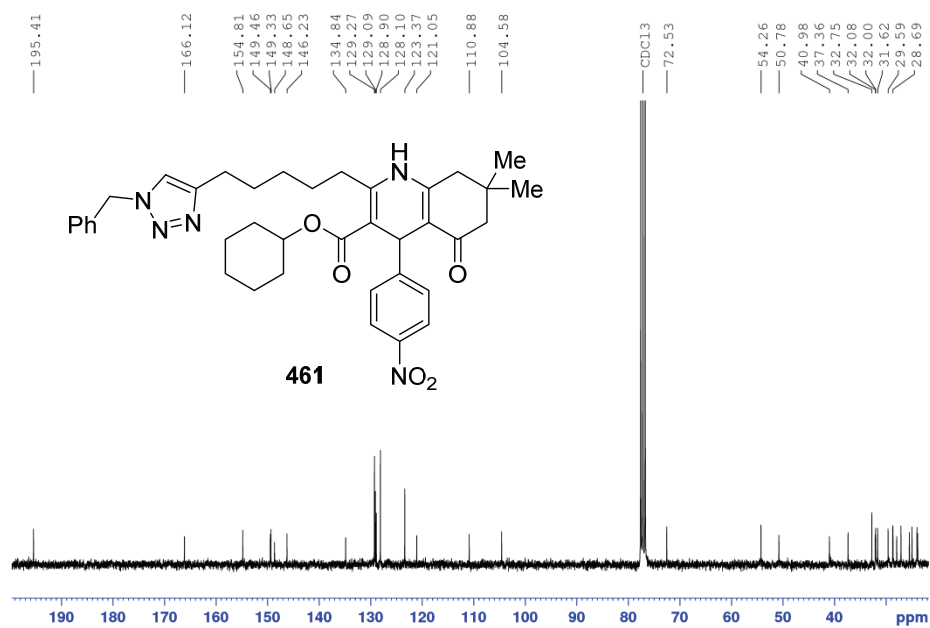


Abbildung 414: <sup>13</sup>C-NMR DHP **461** in CDCl<sub>3</sub>

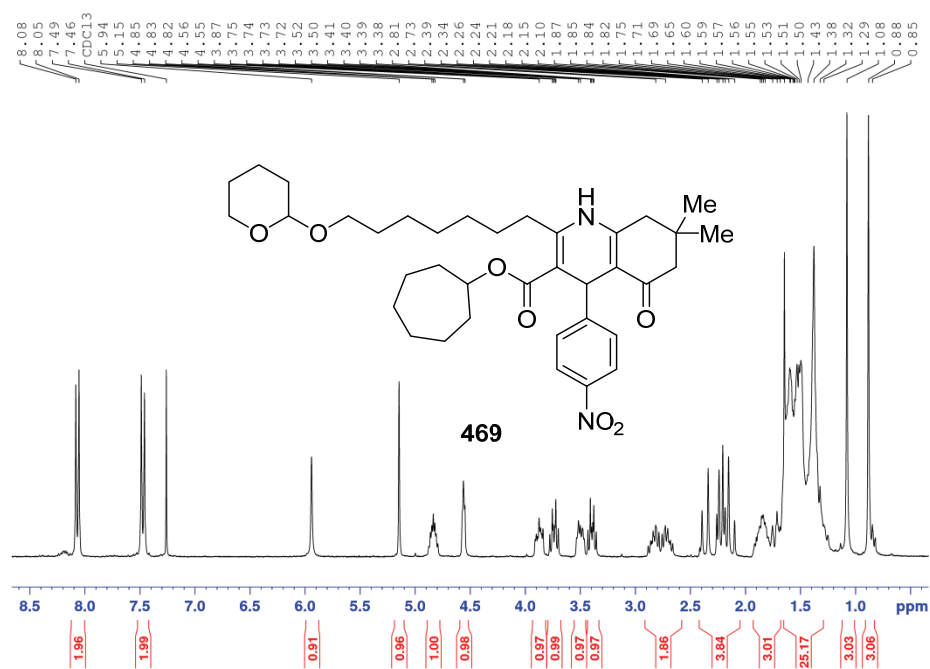


Abbildung 415: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **469** in CDCl<sub>3</sub>

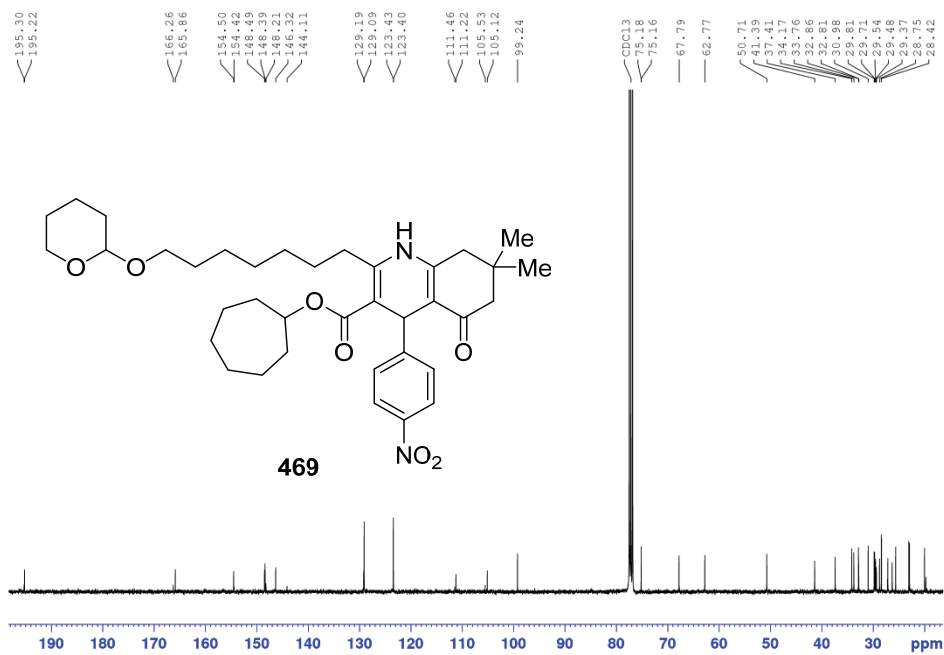


Abbildung 416: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **469** in CDCl<sub>3</sub>



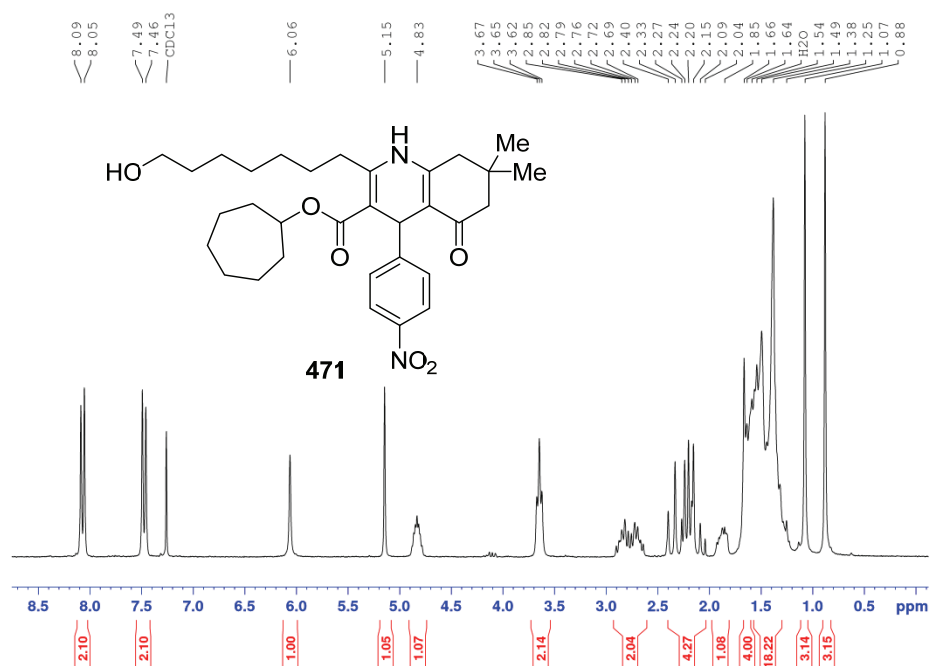


Abbildung 417: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **471** in CDCl<sub>3</sub>

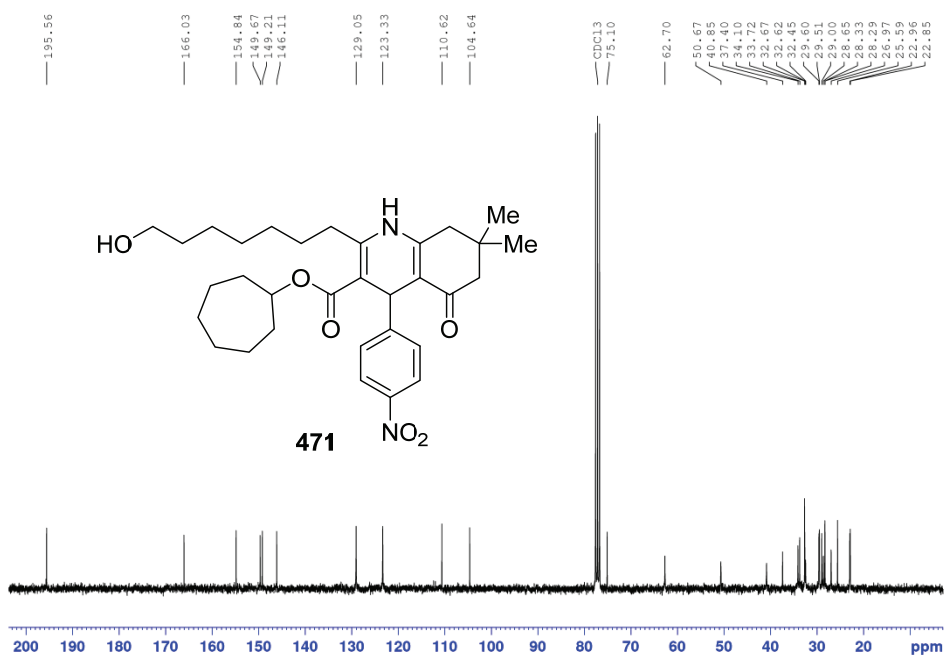


Abbildung 418: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **471** in CDCl<sub>3</sub>

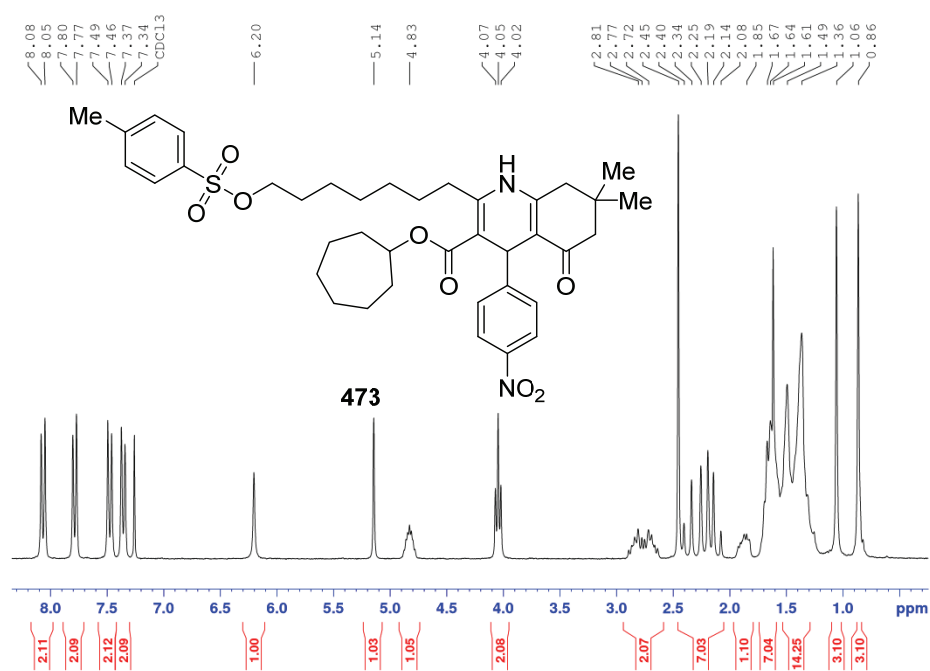


Abbildung 419: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 473 in CDCl<sub>3</sub>

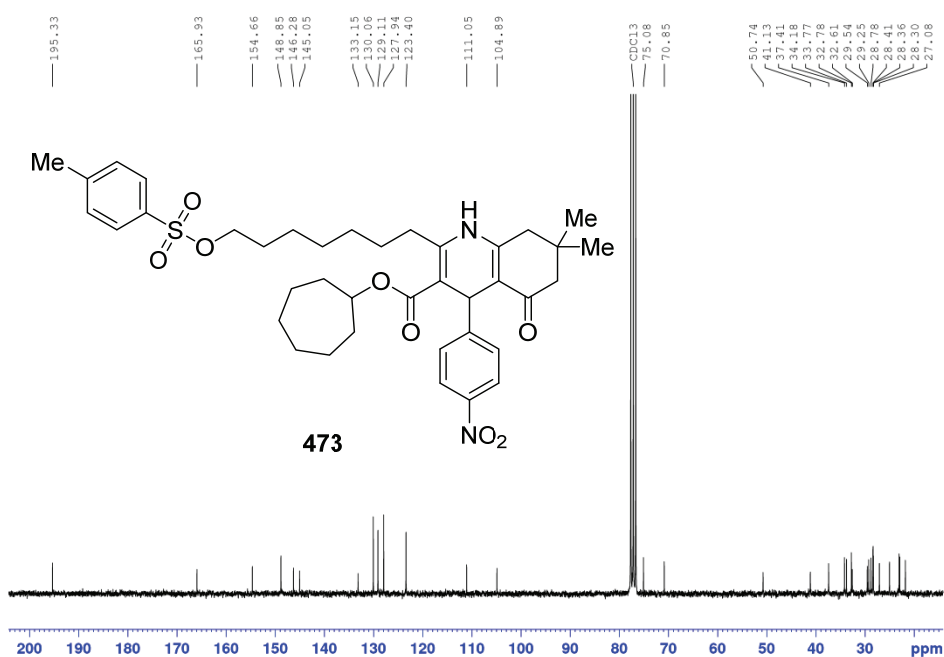
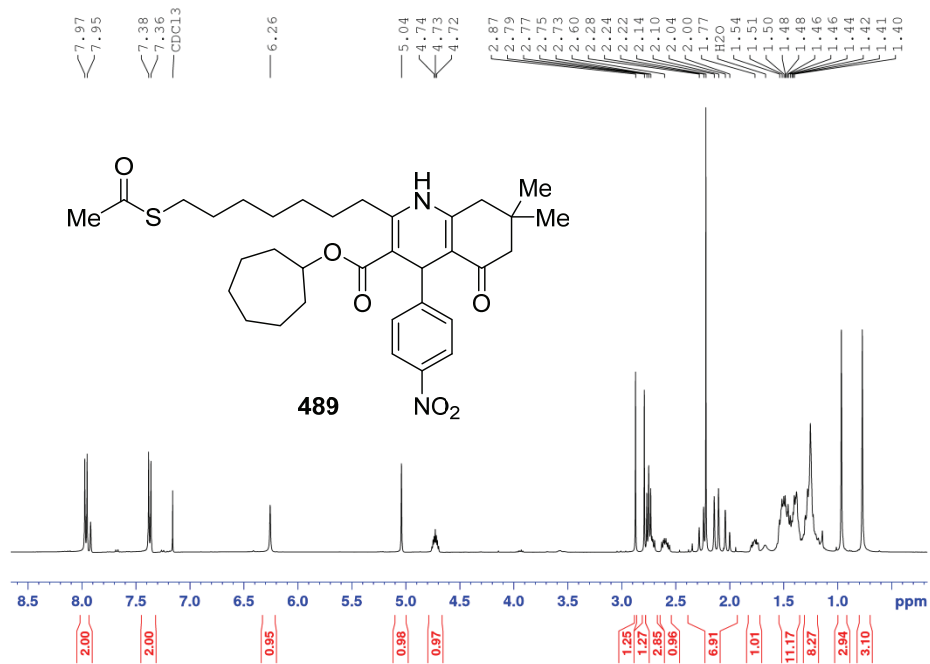
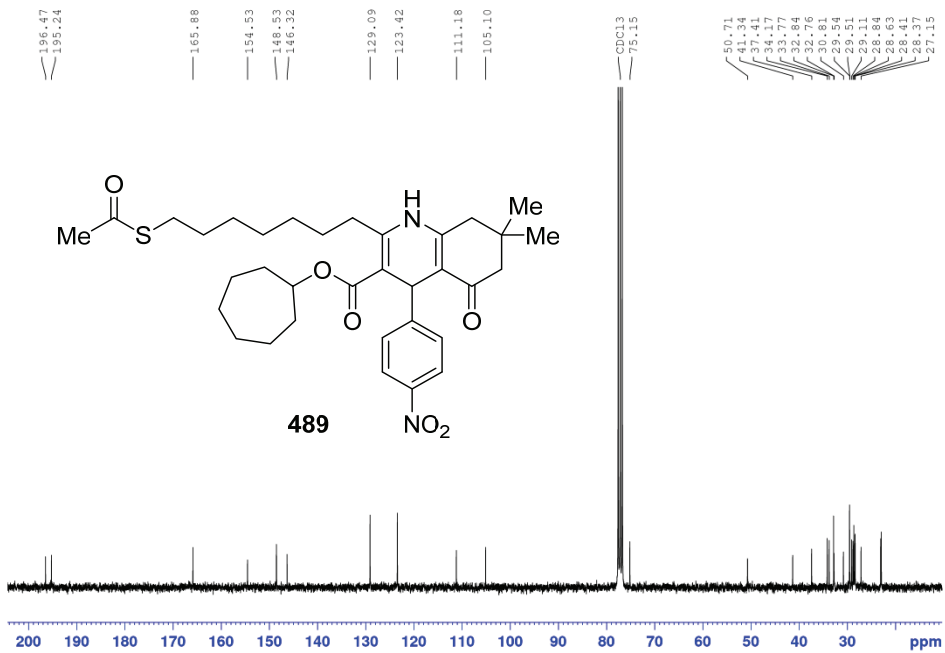


Abbildung 420: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 473 in CDCl<sub>3</sub>



**Abbildung 421:**  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **489** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 422:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **489** in  $\text{CDCl}_3$

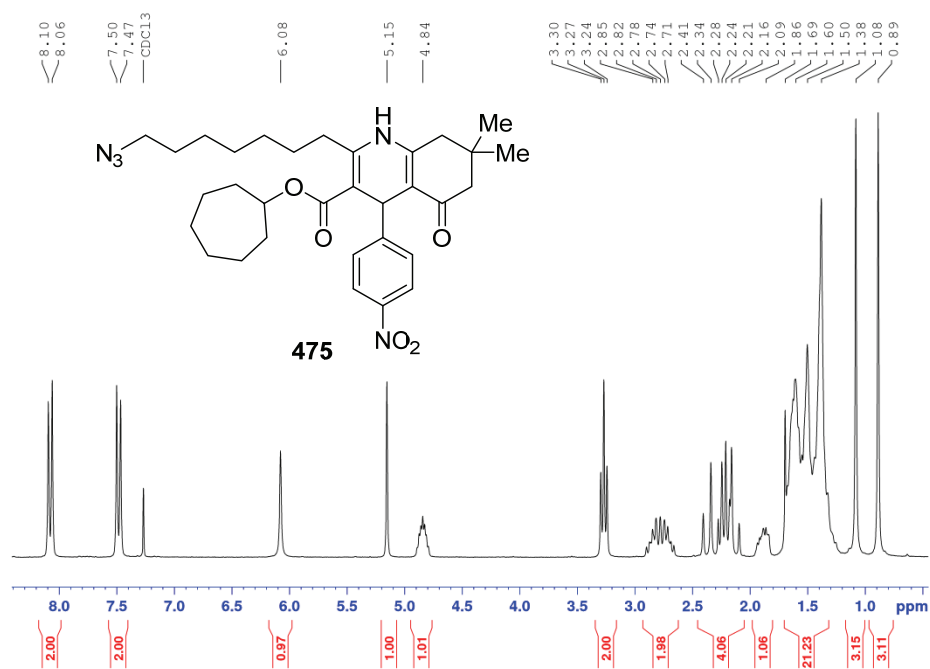


Abbildung 423: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 475 in CDCl<sub>3</sub>

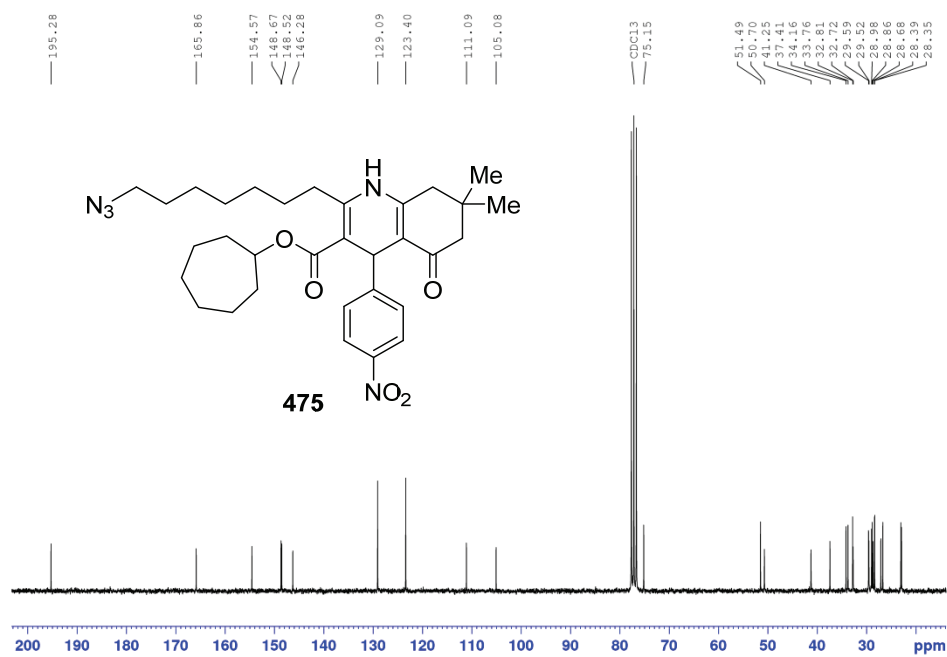


Abbildung 424: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 475 in CDCl<sub>3</sub>

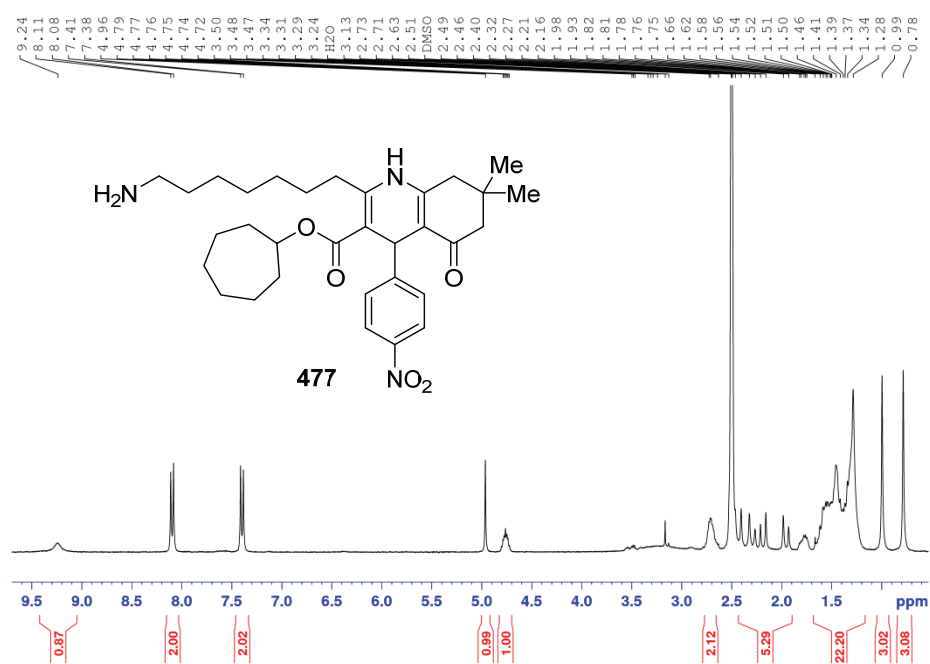


Abbildung 425: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 477 in DMSO

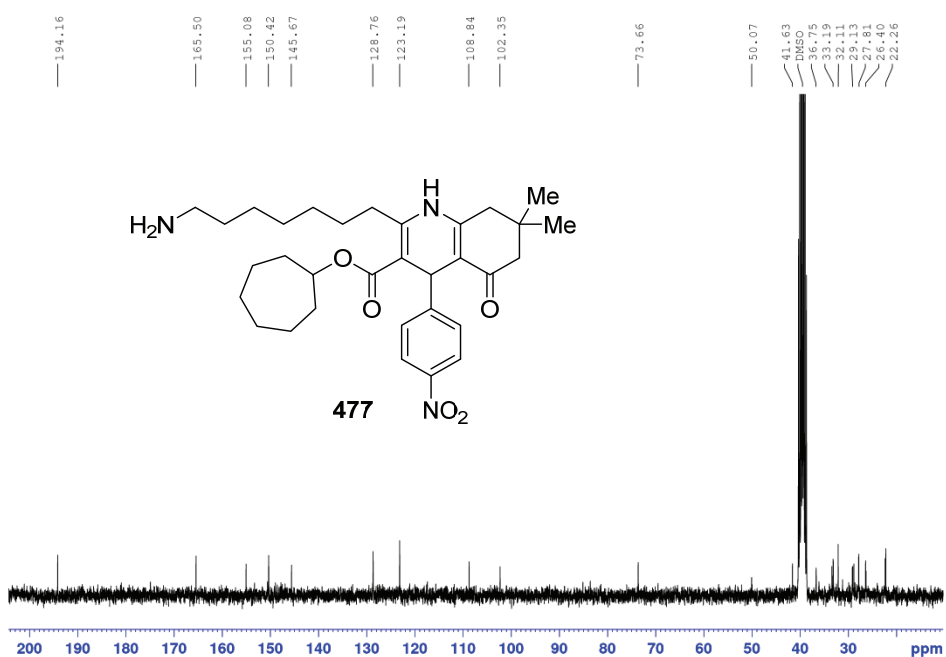


Abbildung 426: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 477 in DMSO

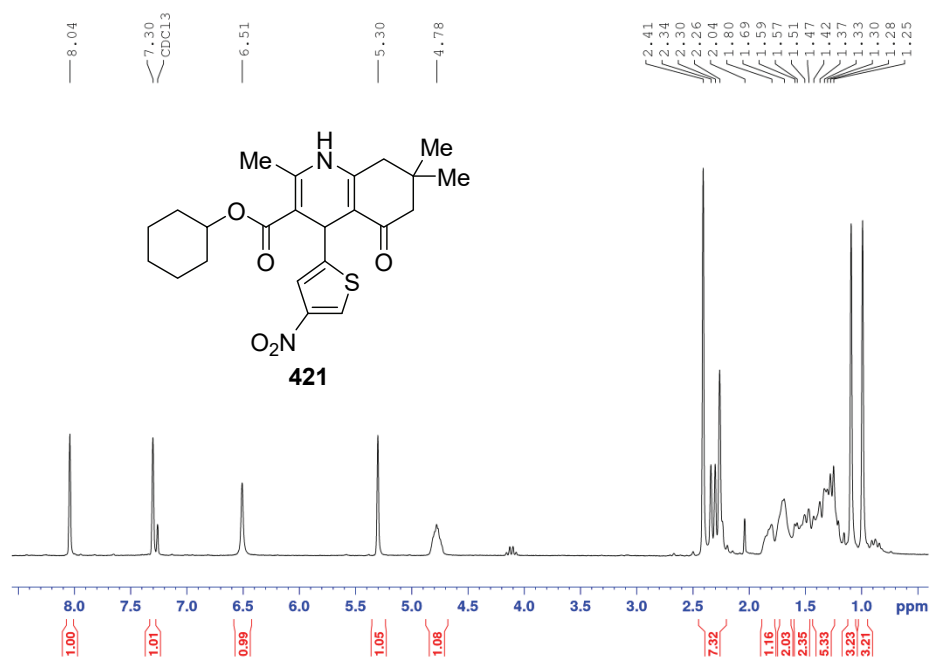


Abbildung 427: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 421 in CDCl<sub>3</sub>

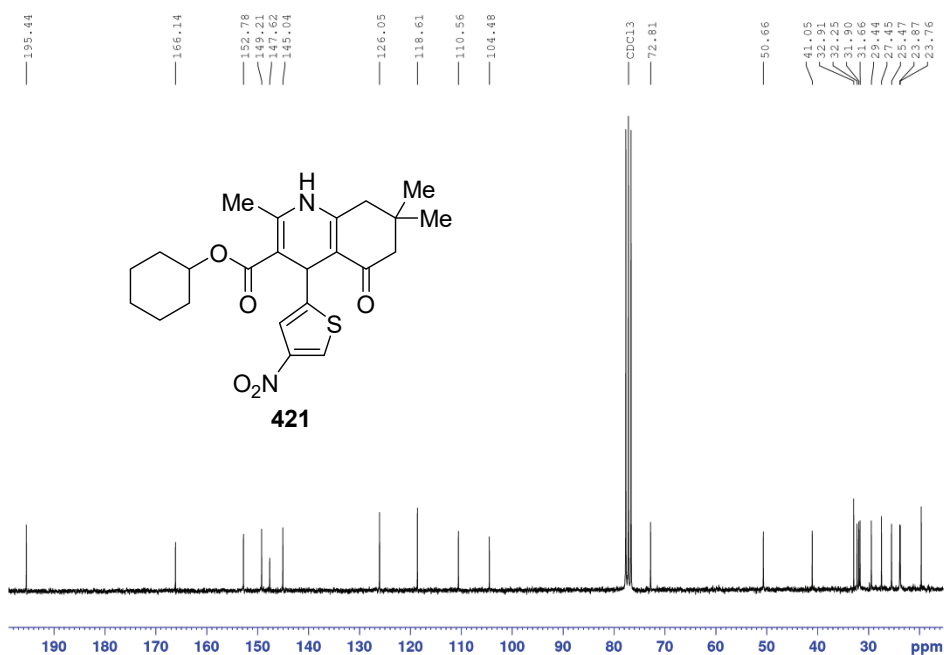


Abbildung 428: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 421 in CDCl<sub>3</sub>

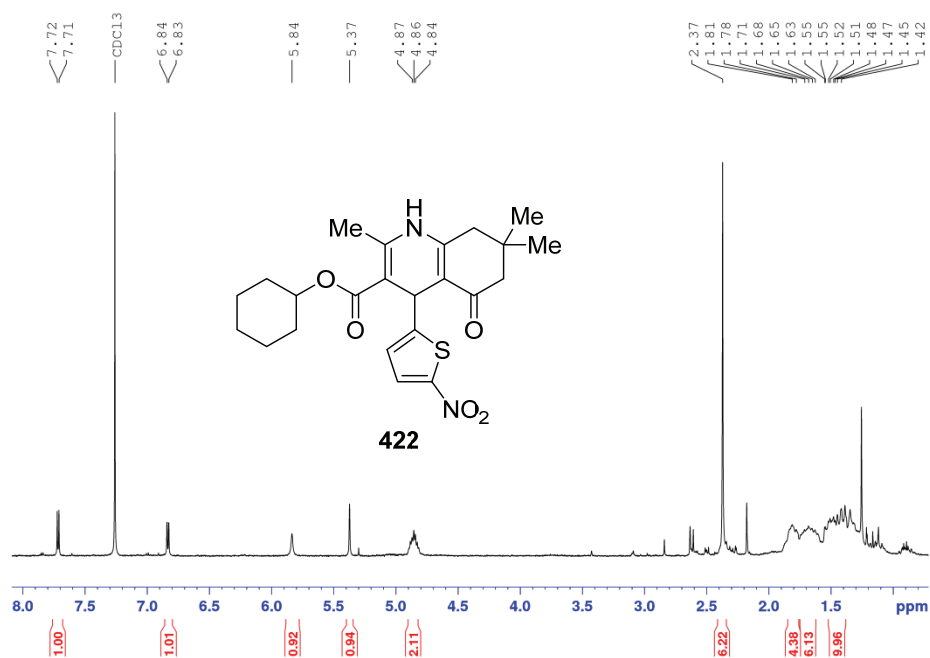


Abbildung 429: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 422 in CDCl<sub>3</sub>

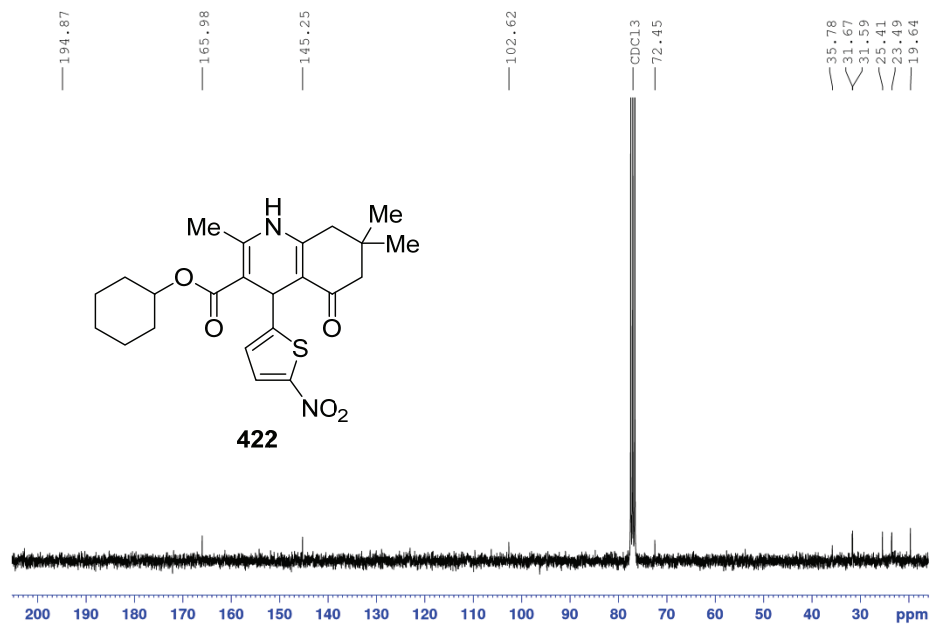


Abbildung 430: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 422 in CDCl<sub>3</sub>

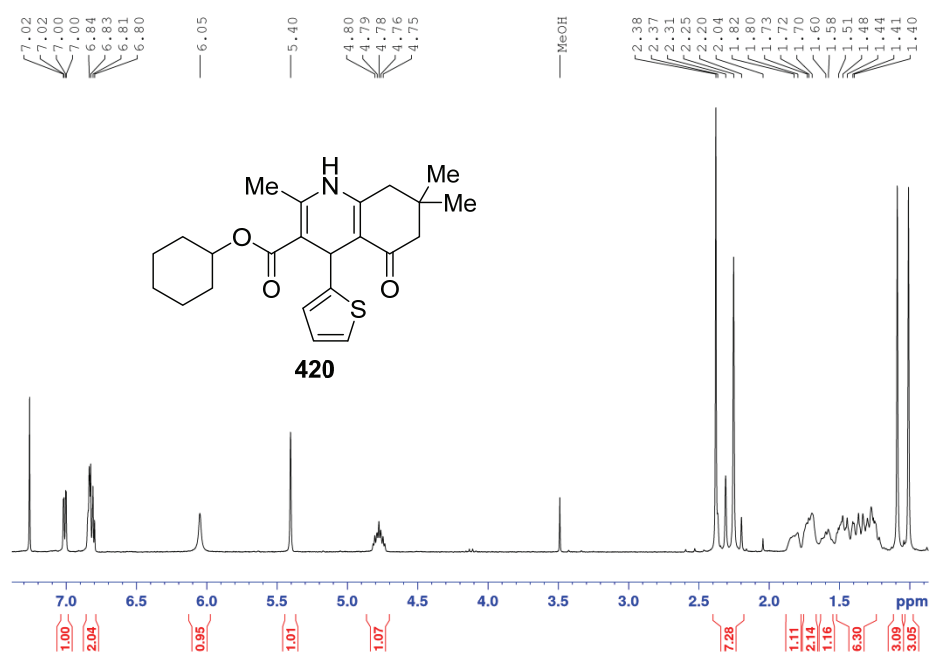


Abbildung 431: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **420** in CDCl<sub>3</sub>

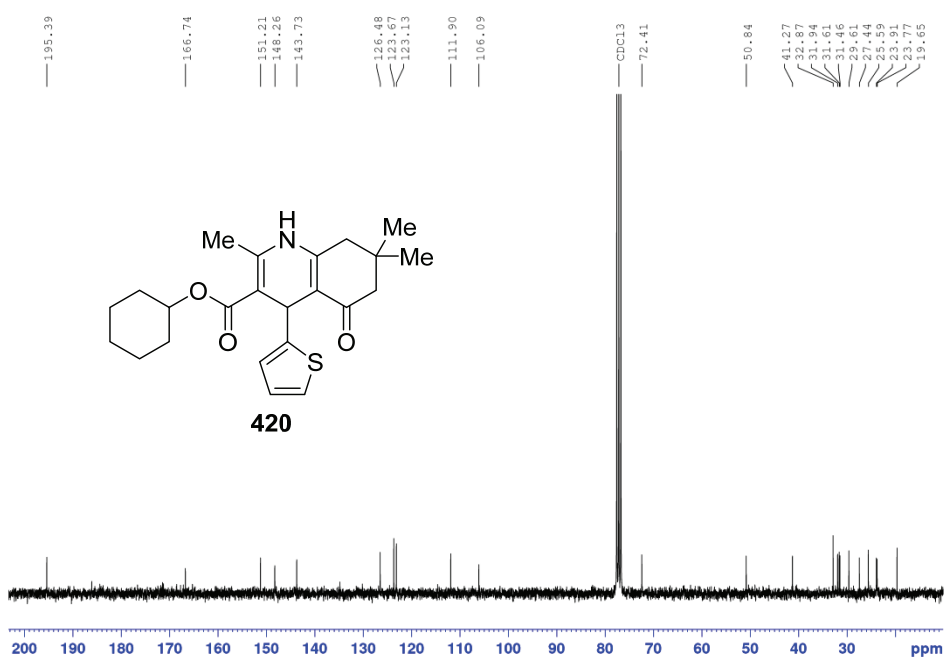


Abbildung 432: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **420** in CDCl<sub>3</sub>



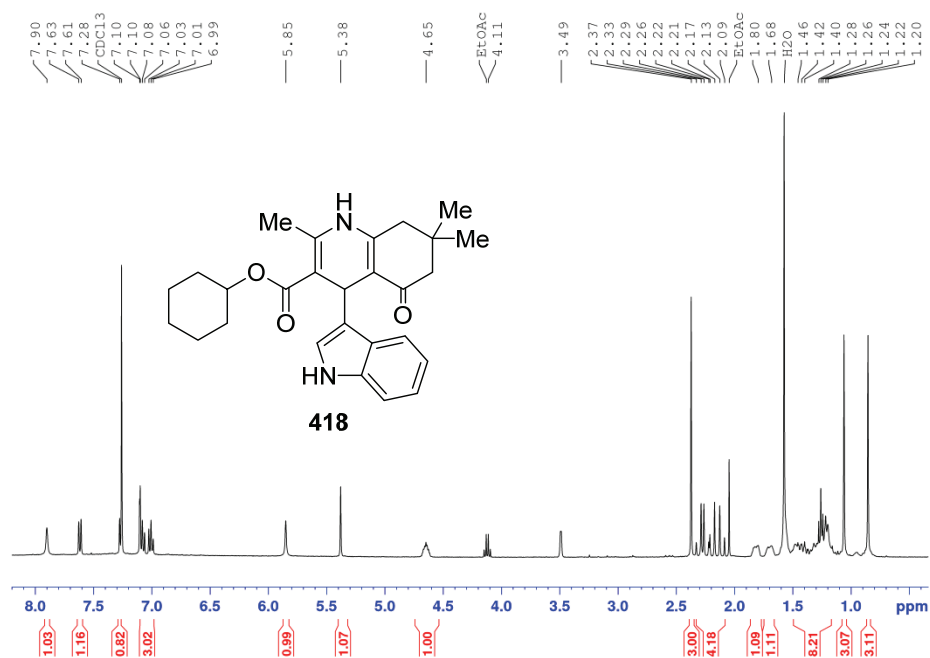


Abbildung 433: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **418** in CDCl<sub>3</sub>

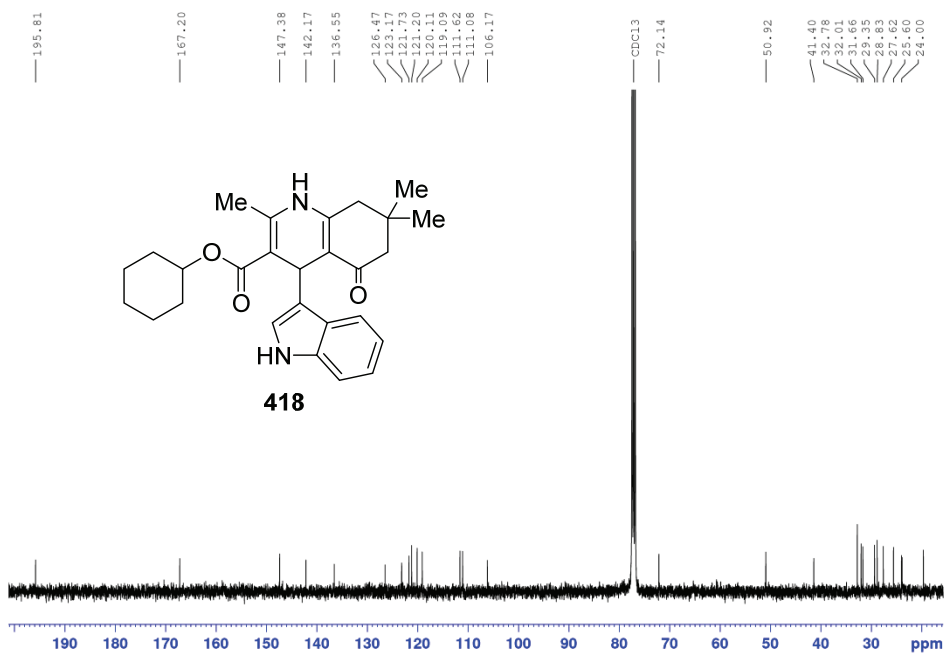


Abbildung 434: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **418** in CDCl<sub>3</sub>

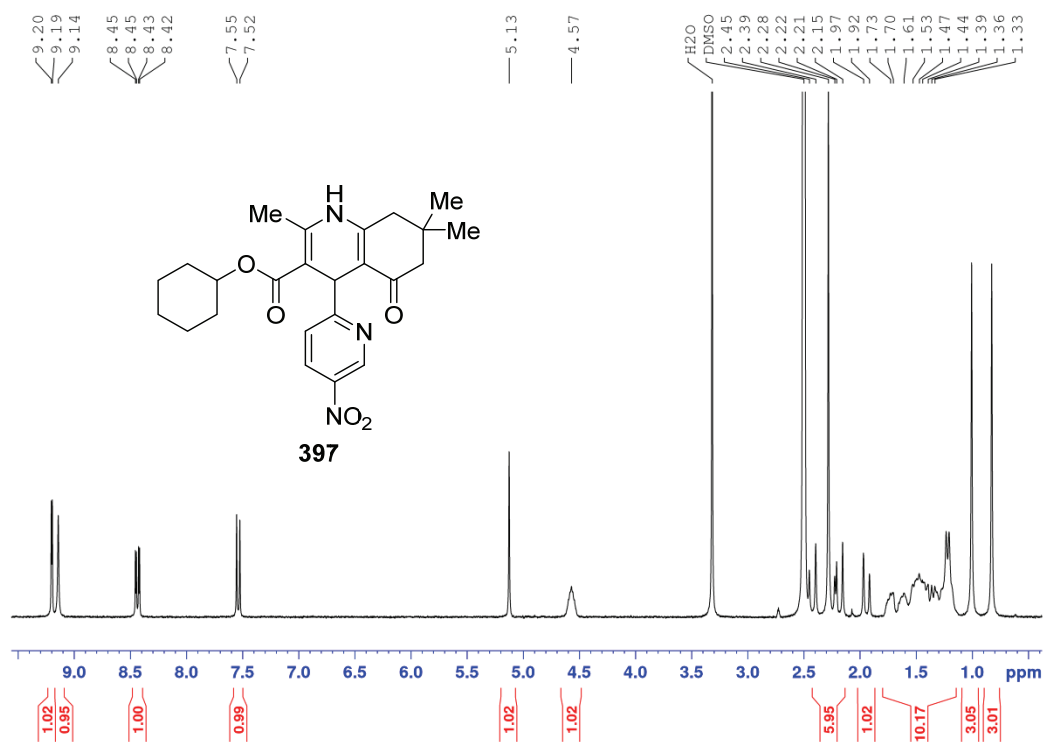


Abbildung 435: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 397 in DMSO

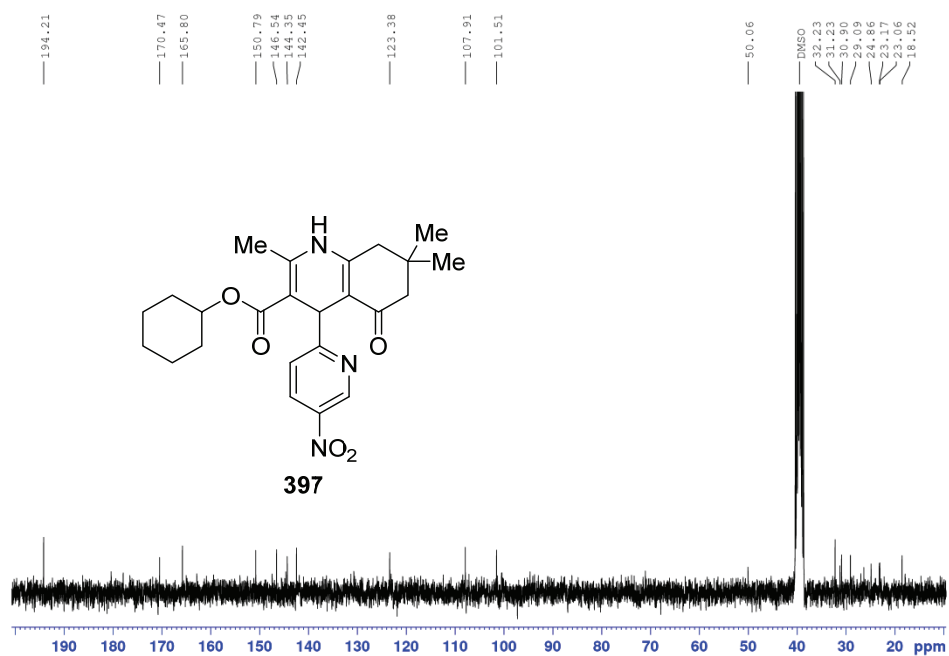


Abbildung 436: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 397 in DMSO

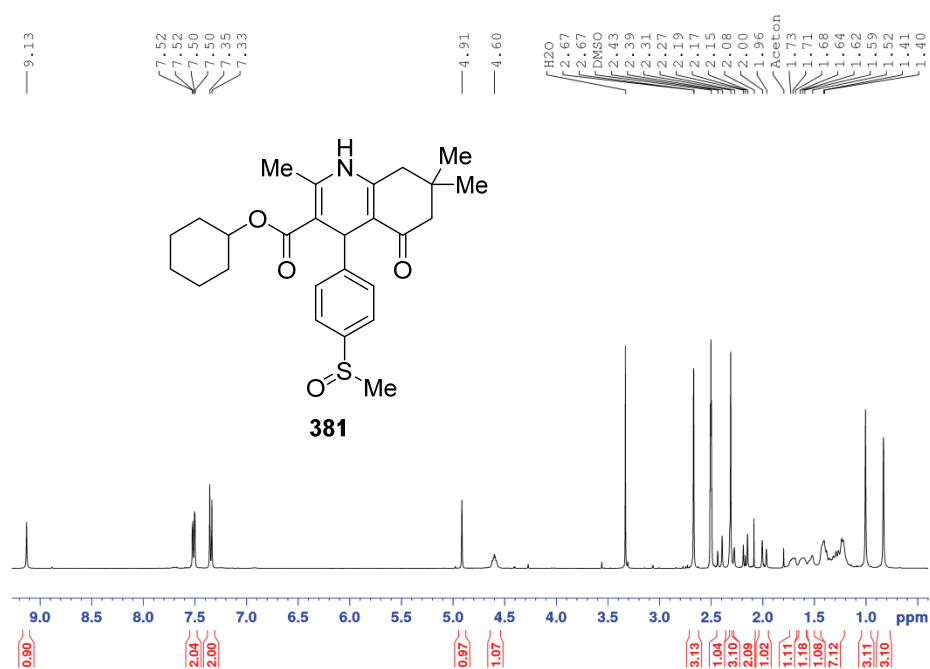


Abbildung 437: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **381** in DMSO

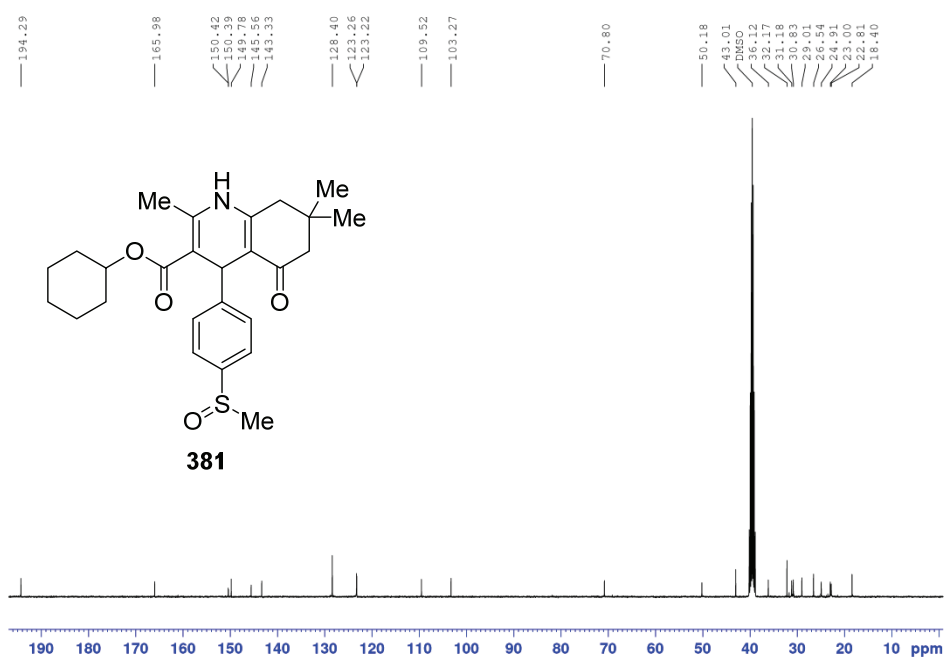


Abbildung 438: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **381** in DMSO

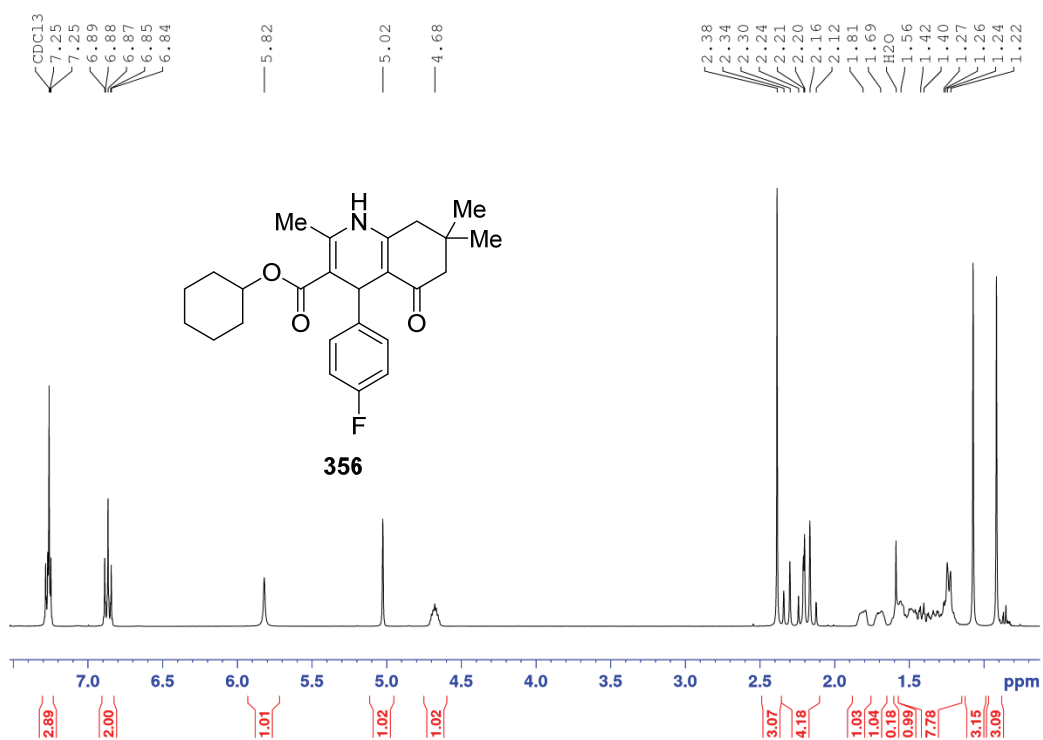


Abbildung 439: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 356 in CDCl<sub>3</sub>

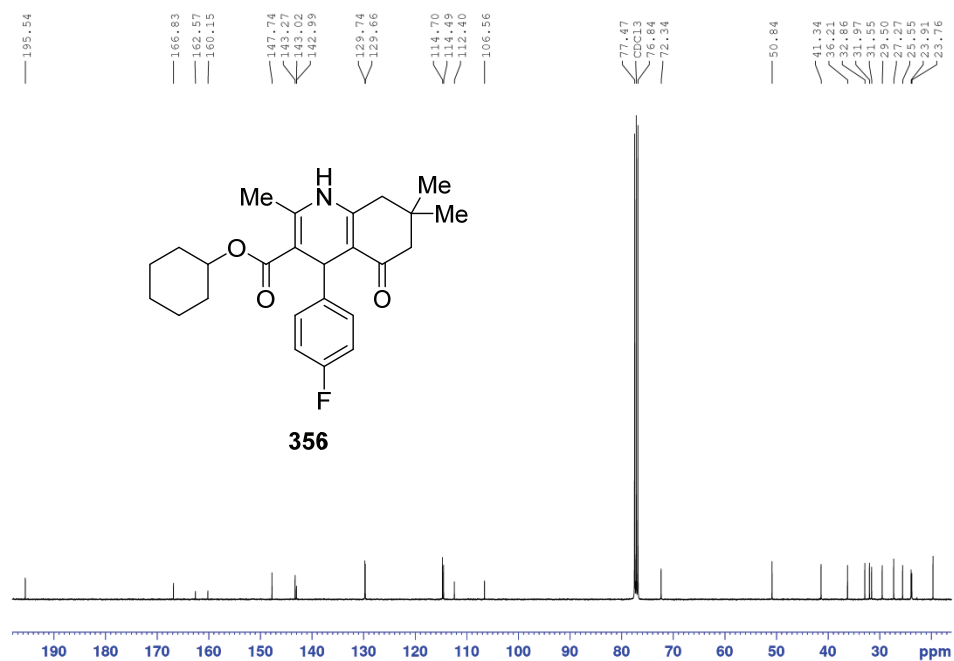


Abbildung 440: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 356 in CDCl<sub>3</sub>

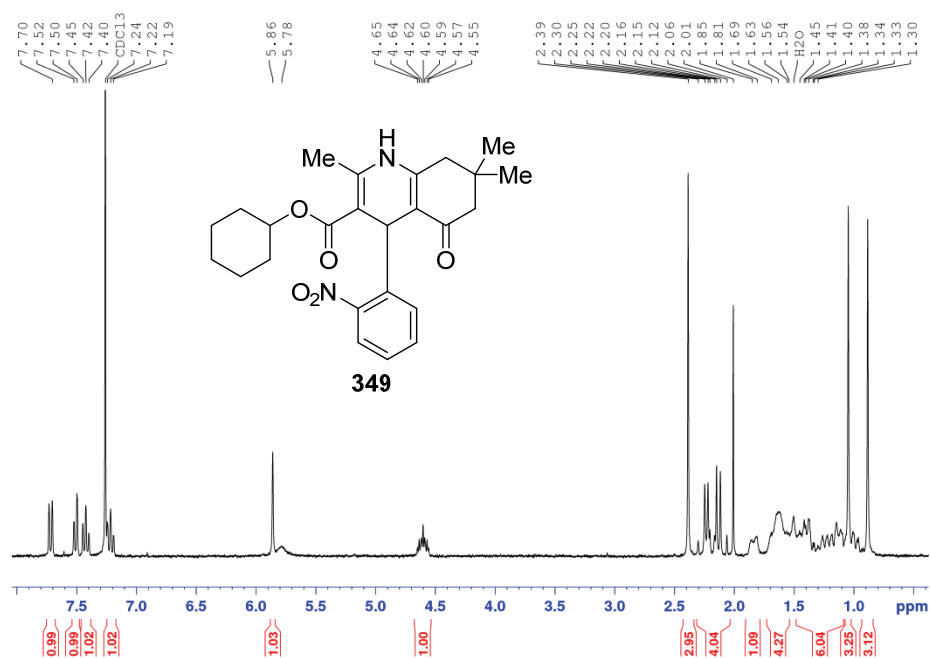


Abbildung 441: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 349 in CDCl<sub>3</sub>

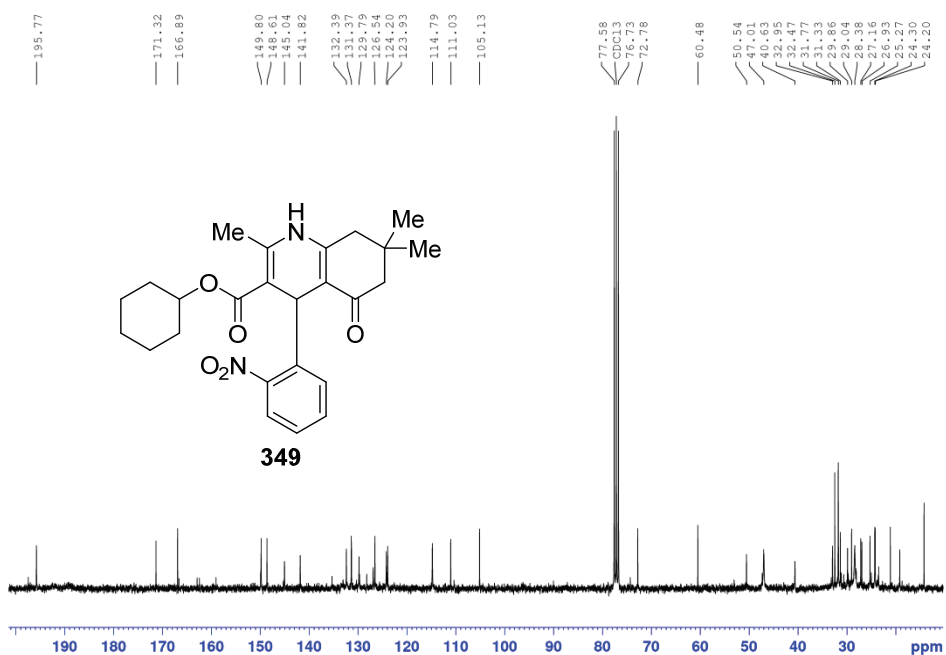


Abbildung 442: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 349 in CDCl<sub>3</sub>

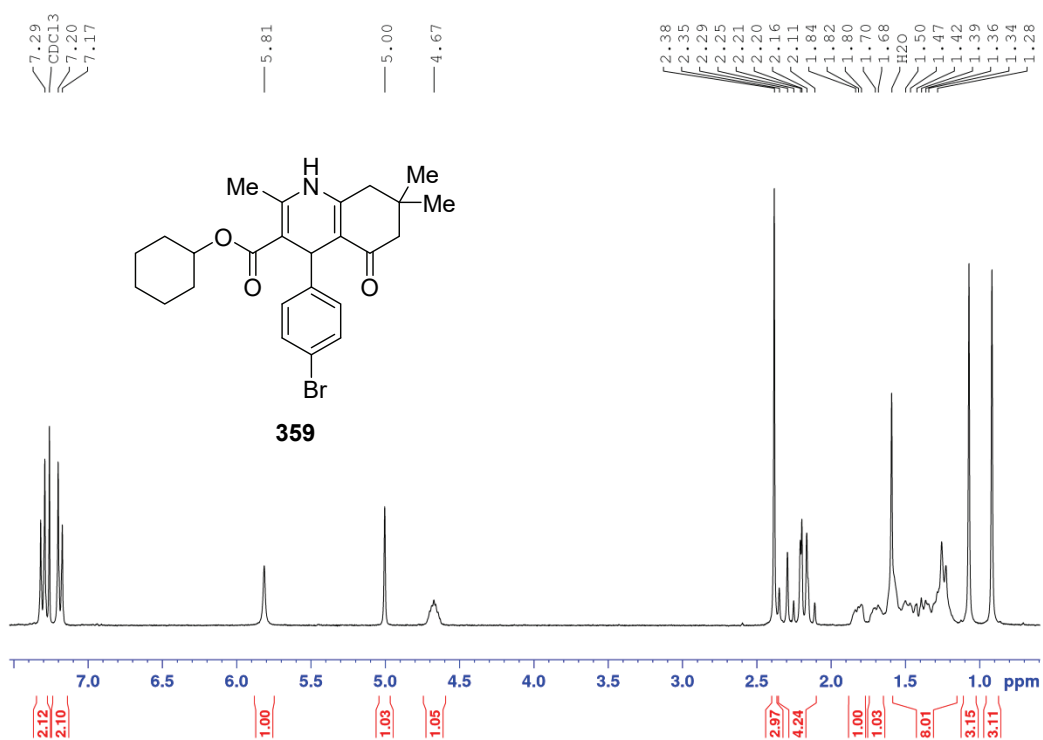


Abbildung 443: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **359** in CDCl<sub>3</sub>

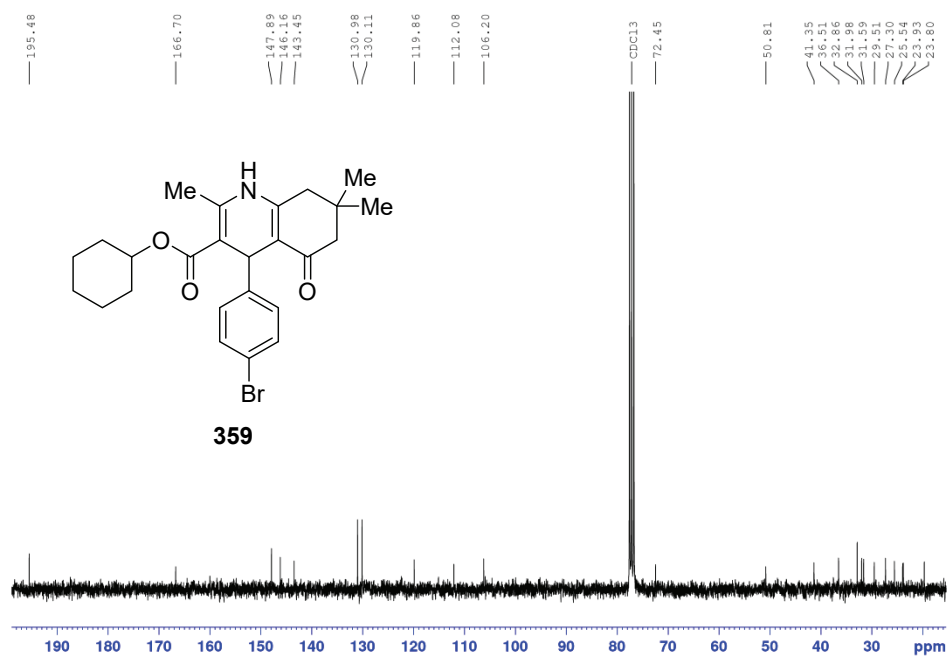


Abbildung 444: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **359** in CDCl<sub>3</sub>

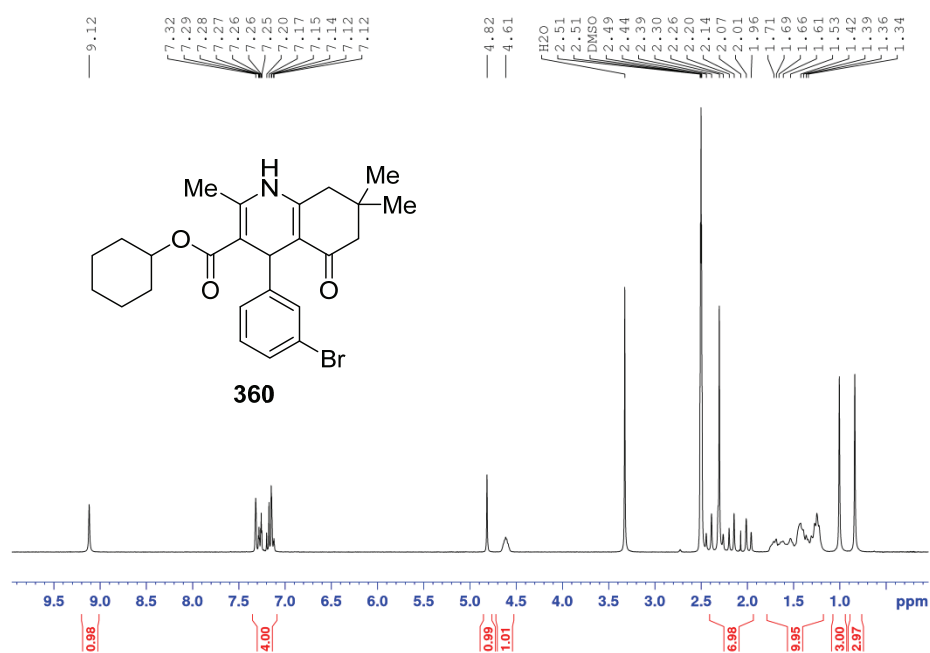


Abbildung 445: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 360 in DMSO

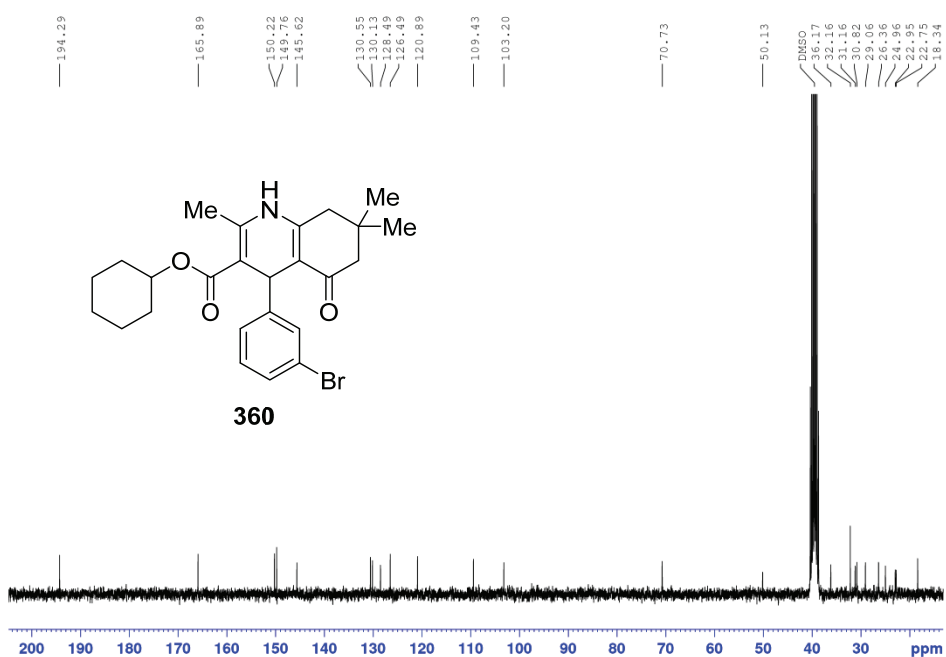


Abbildung 446: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 360 in DMSO

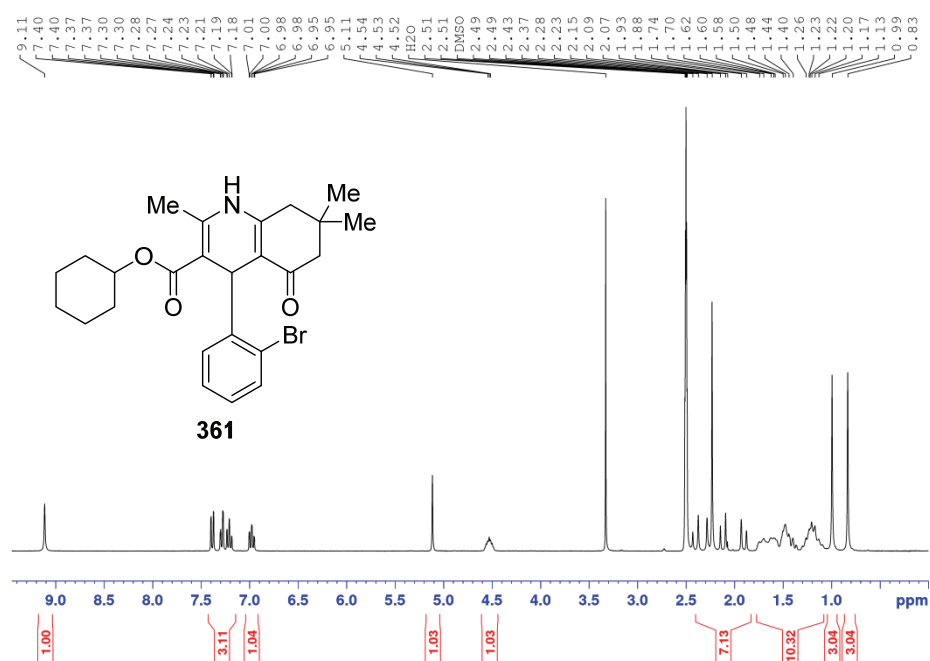


Abbildung 447: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **361** in DMSO

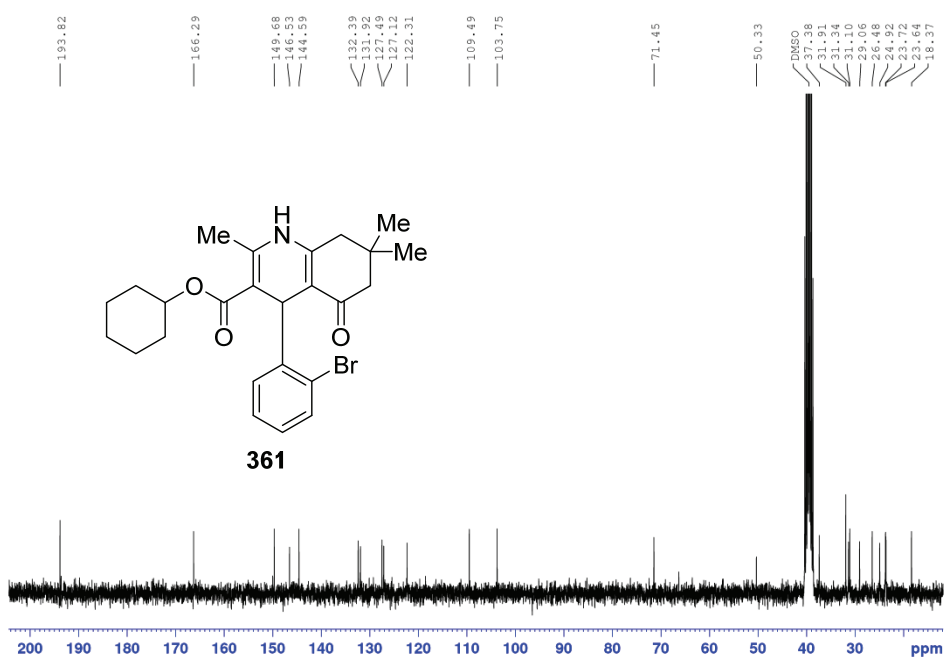


Abbildung 448: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **361** in DMSO



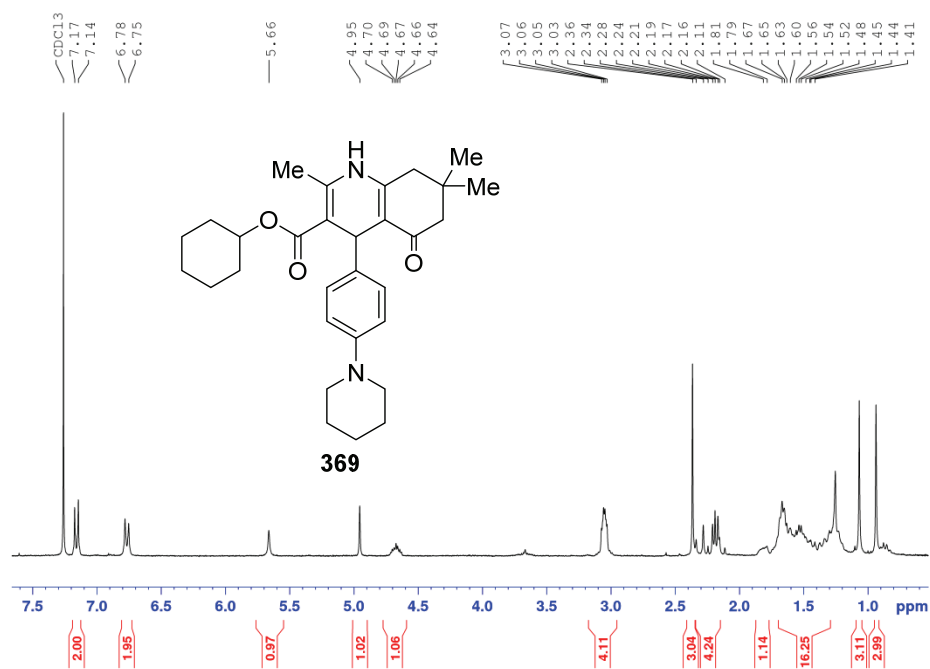


Abbildung 449: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **369** in CDCl<sub>3</sub>

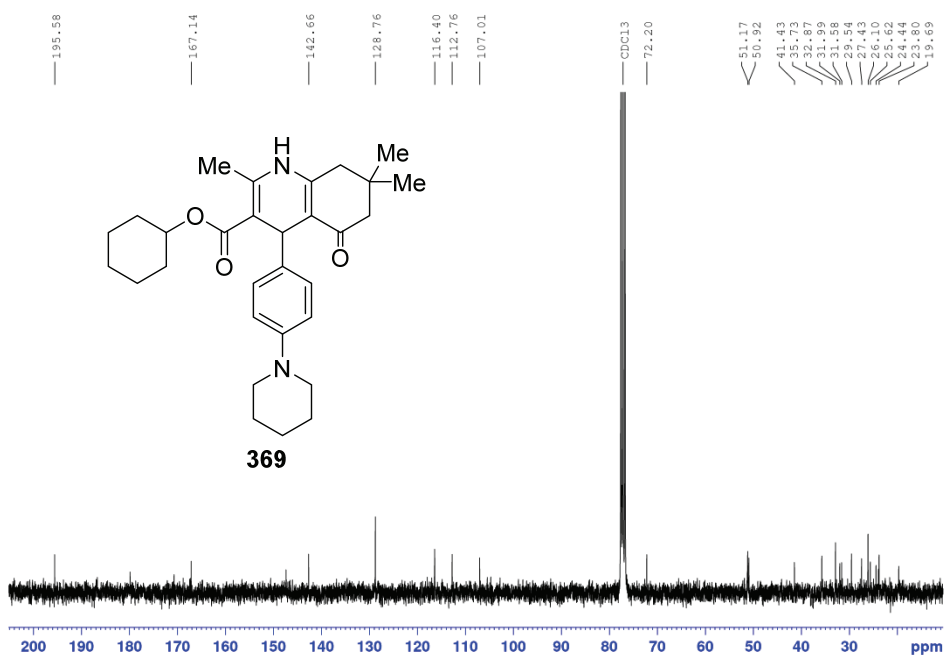


Abbildung 450: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **369** in CDCl<sub>3</sub>

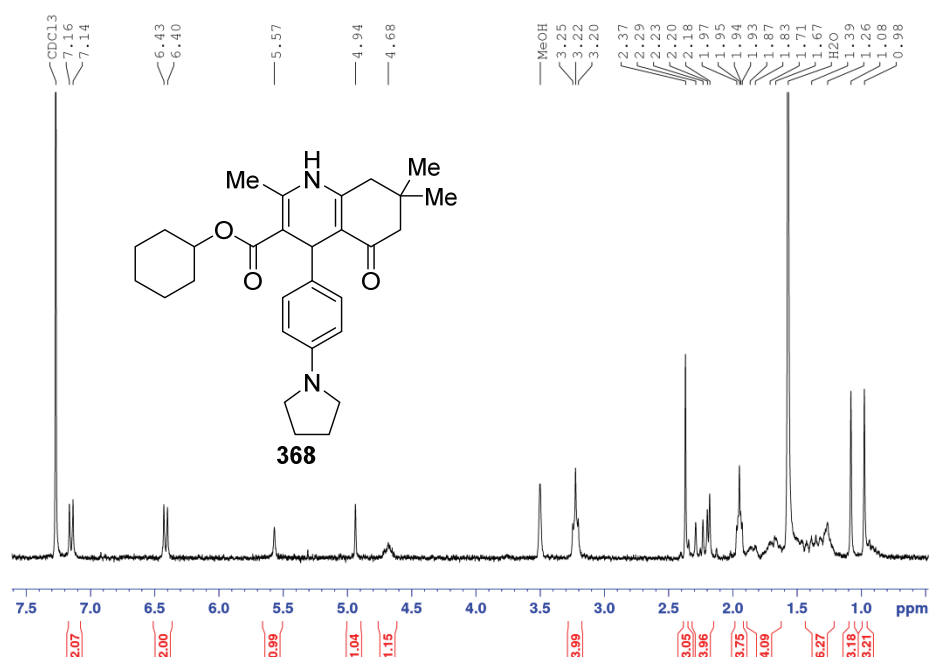


Abbildung 451: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **368** in CDCl<sub>3</sub>

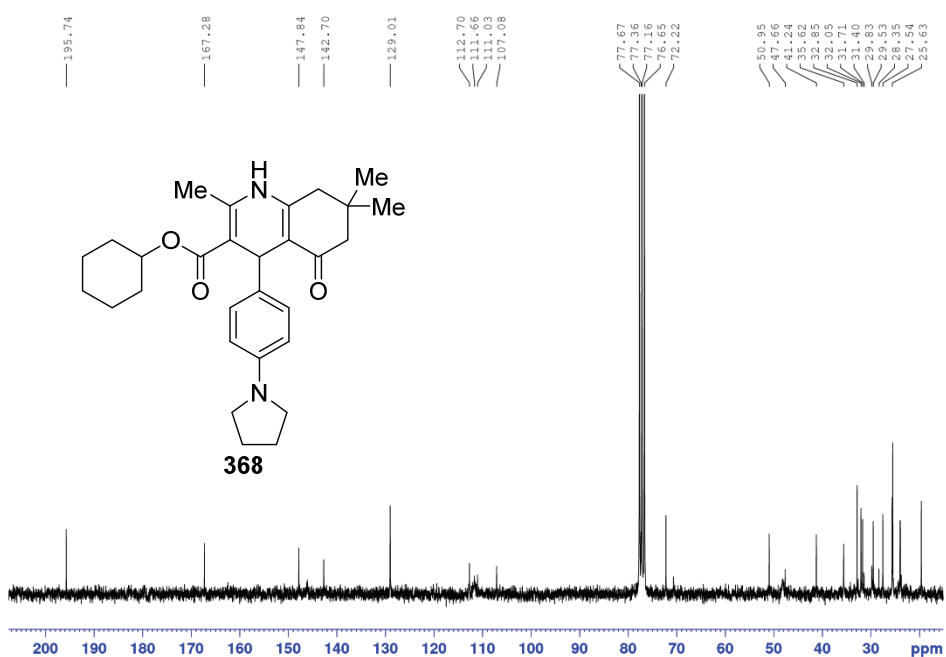


Abbildung 452: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **368** in CDCl<sub>3</sub>

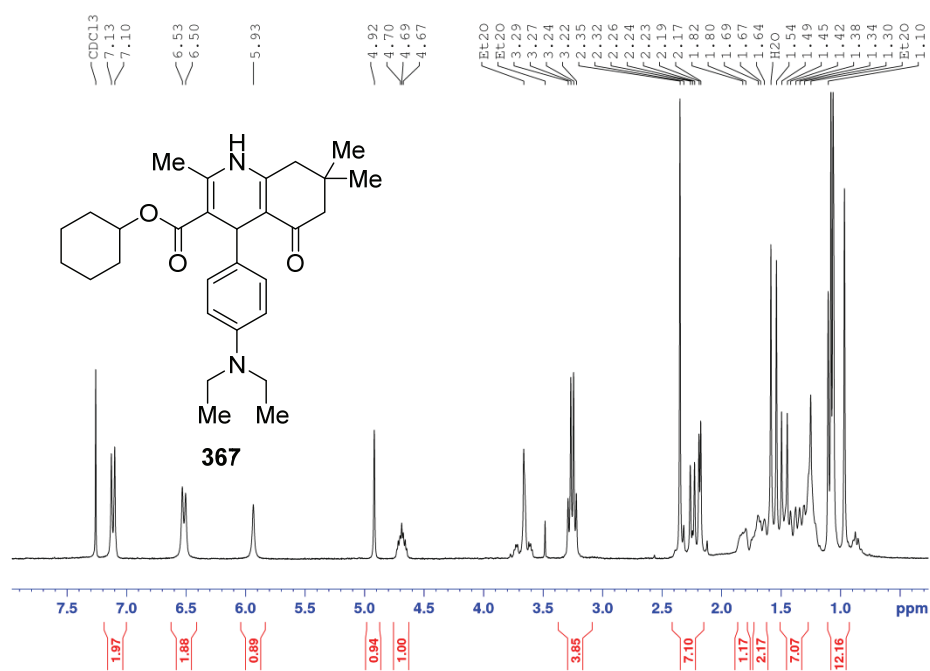


Abbildung 453: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 367 in CDCl<sub>3</sub>

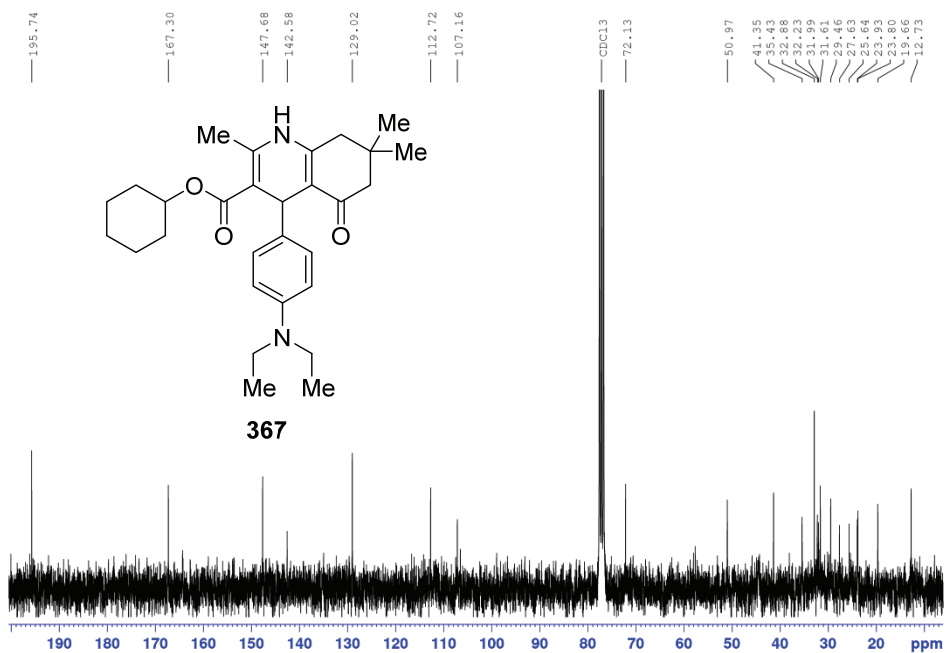


Abbildung 454: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 367 in CDCl<sub>3</sub>

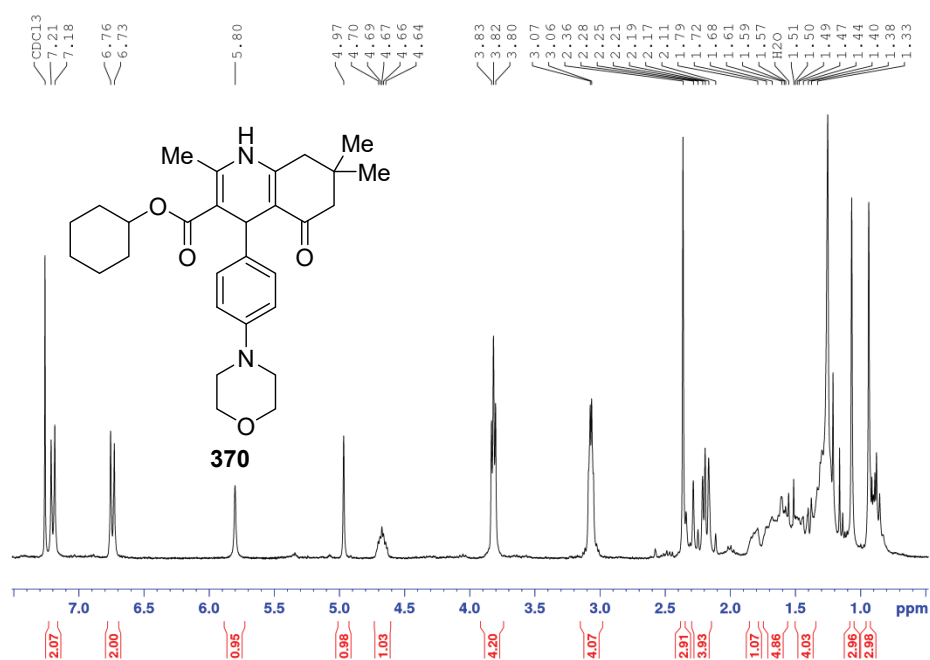


Abbildung 455: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 370 in CDCl<sub>3</sub>

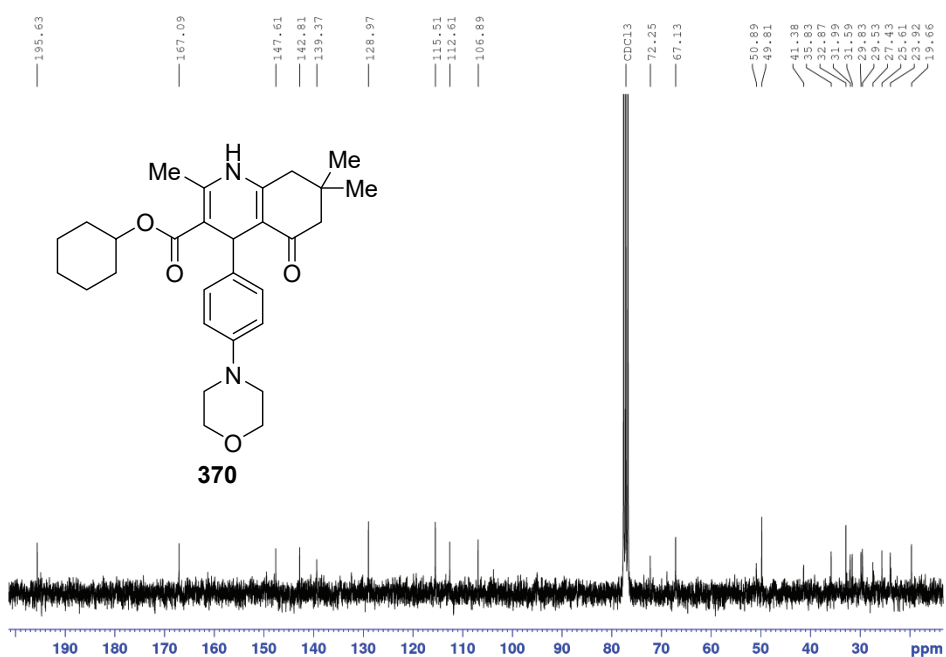


Abbildung 456: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 370 in CDCl<sub>3</sub>

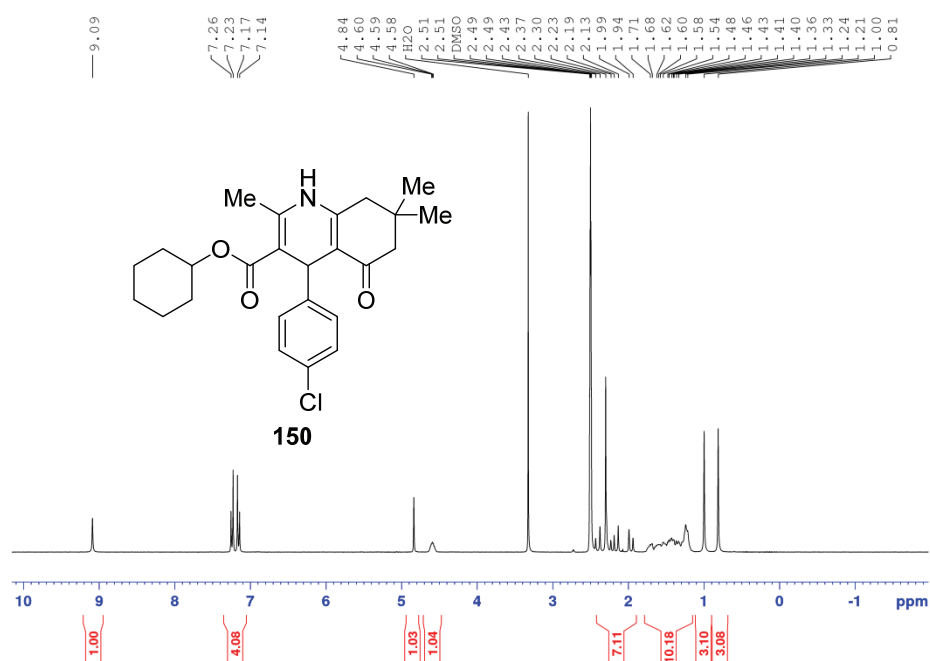


Abbildung 457:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **150** in DMSO

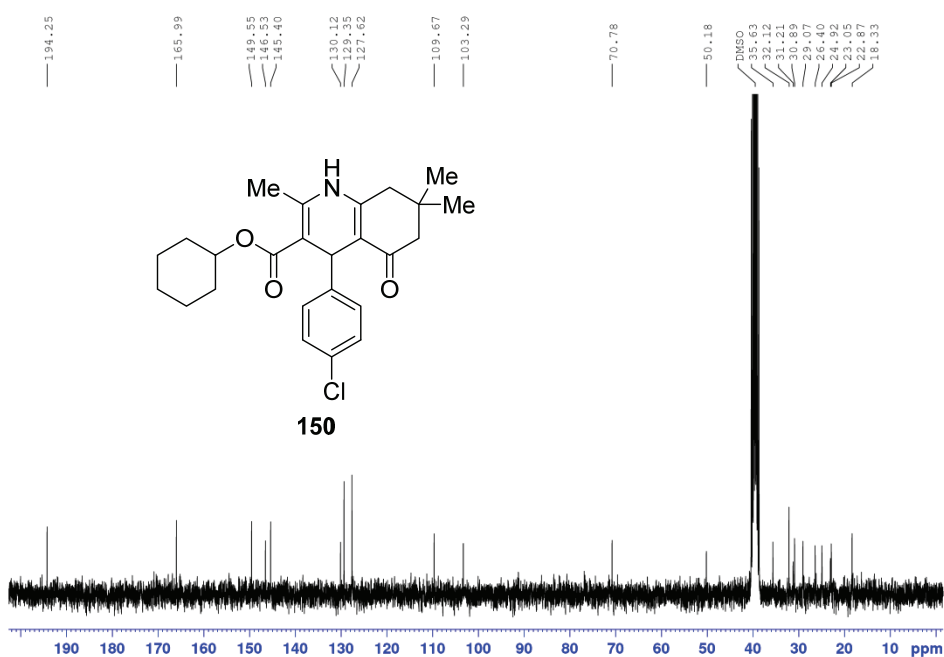


Abbildung 458:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **150** in DMSO

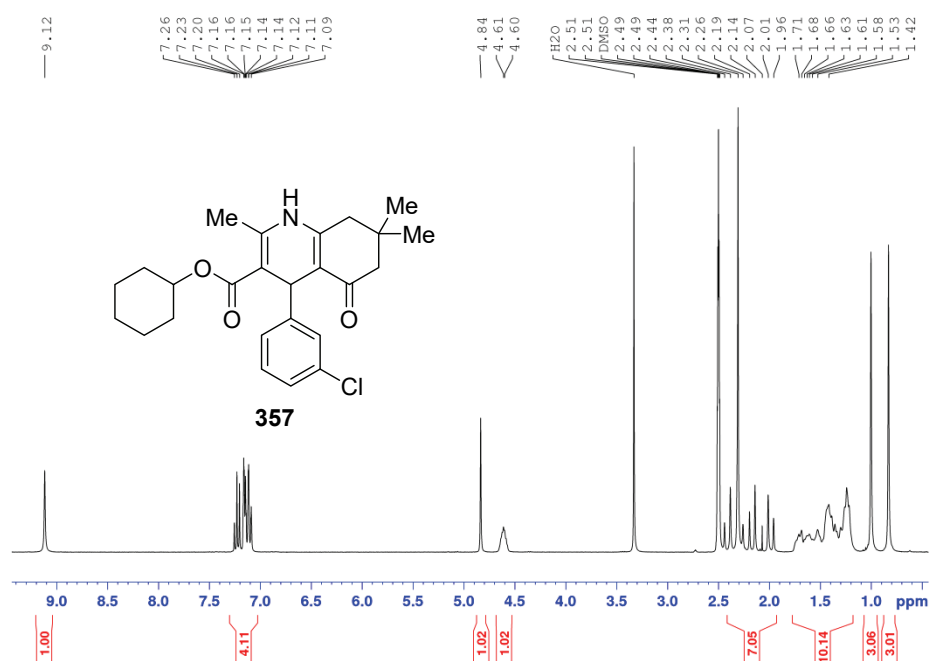


Abbildung 459: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 357 in DMSO

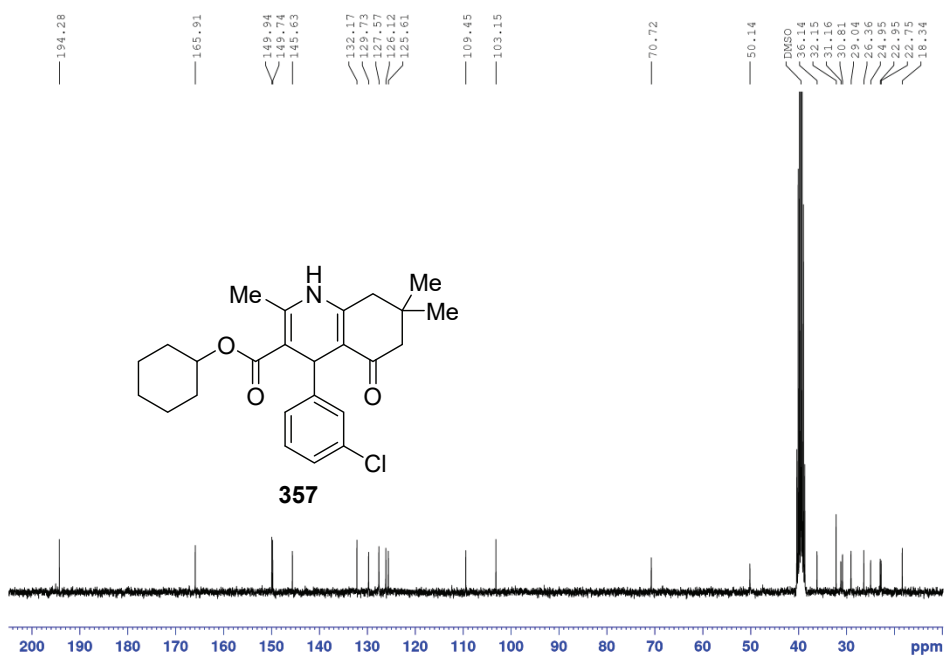


Abbildung 460: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 357 in DMSO

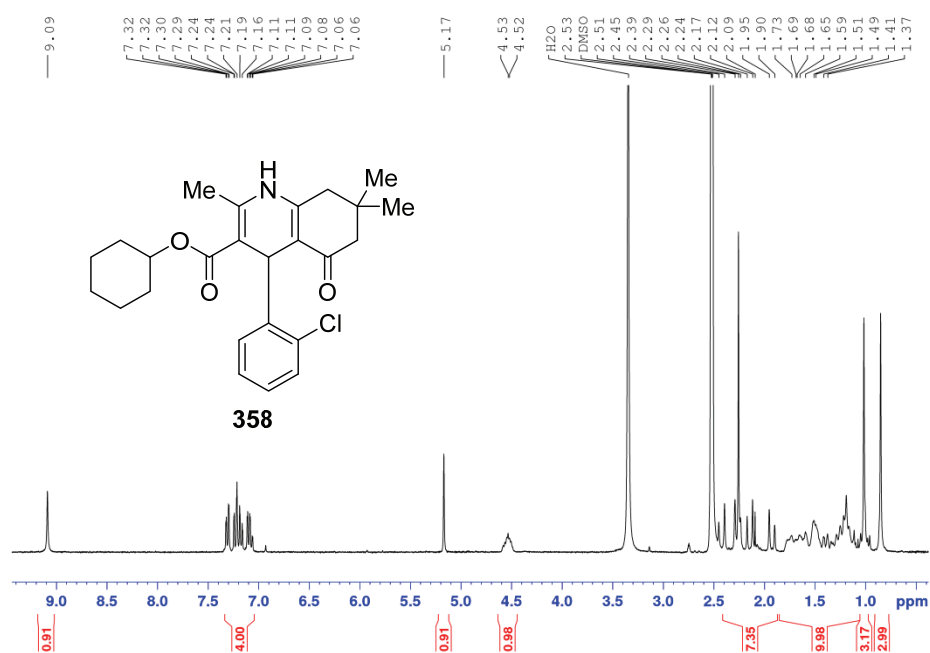


Abbildung 461: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **358** in DMSO

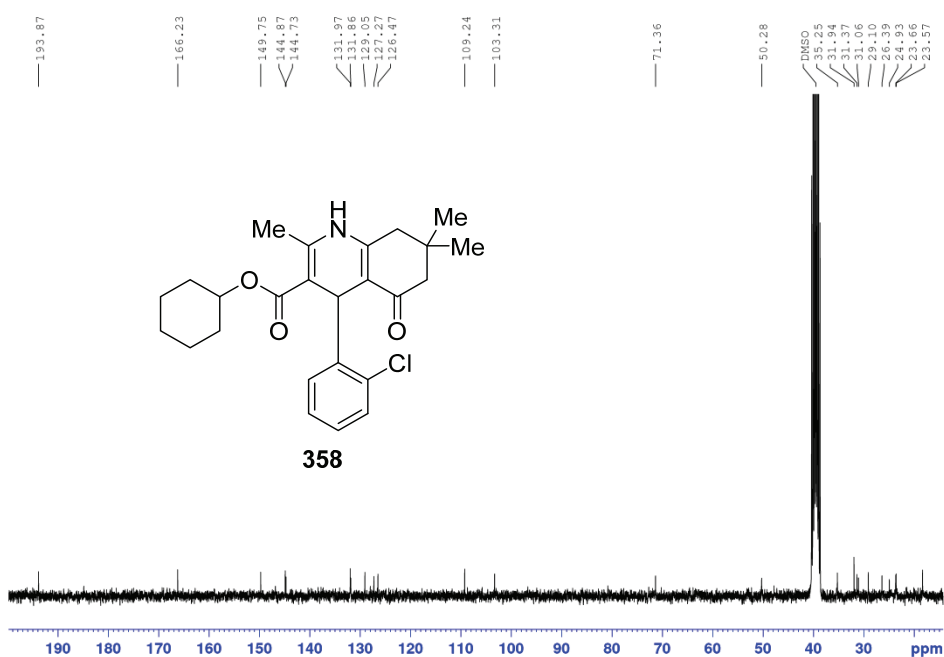


Abbildung 462: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **358** in DMSO

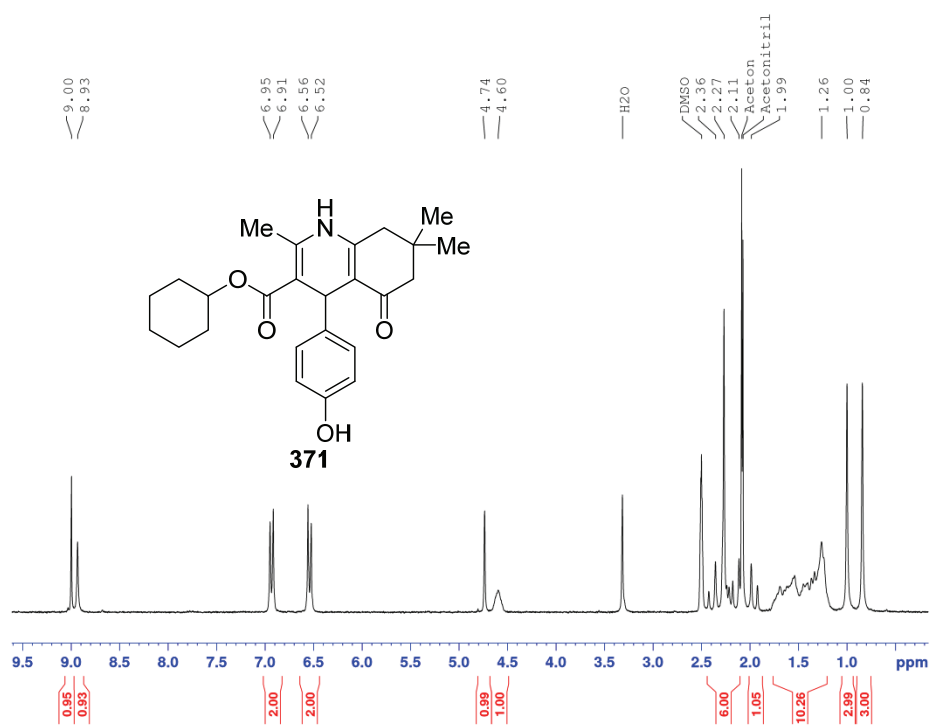


Abbildung 463: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **371** in DMSO

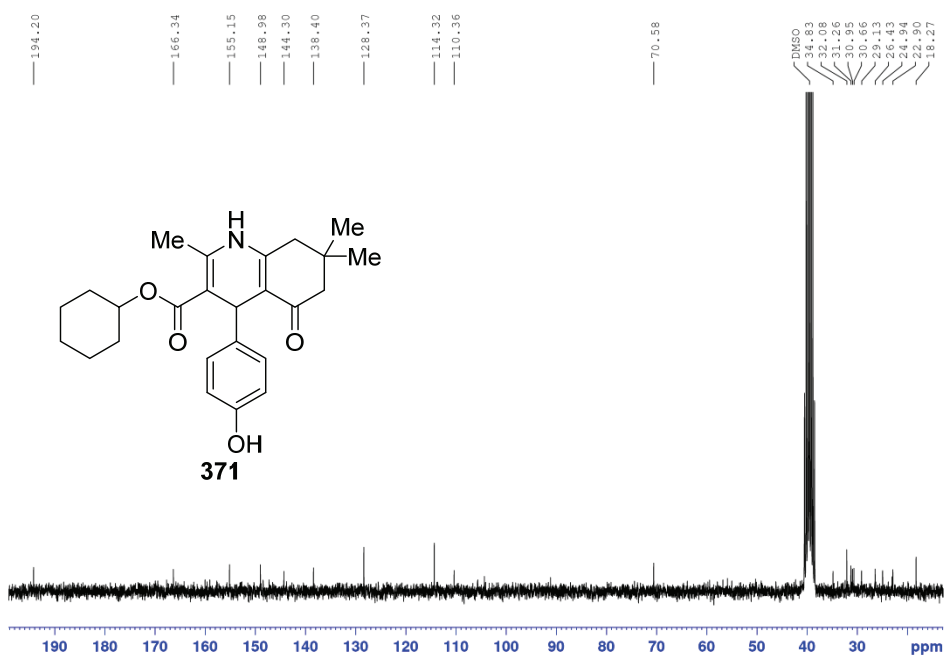


Abbildung 464: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **371** in DMSO



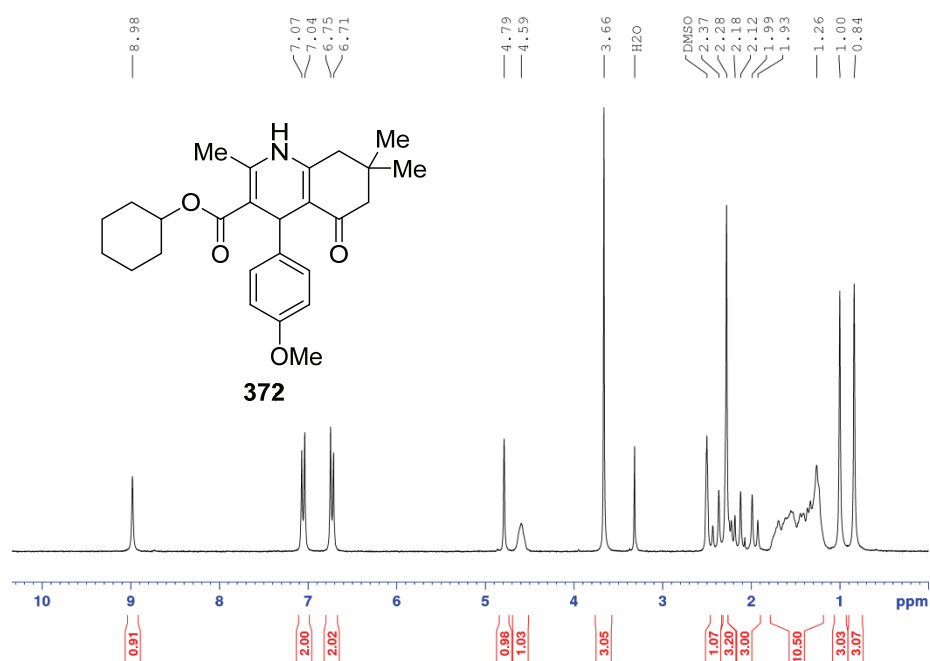


Abbildung 465: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 372 in DMSO

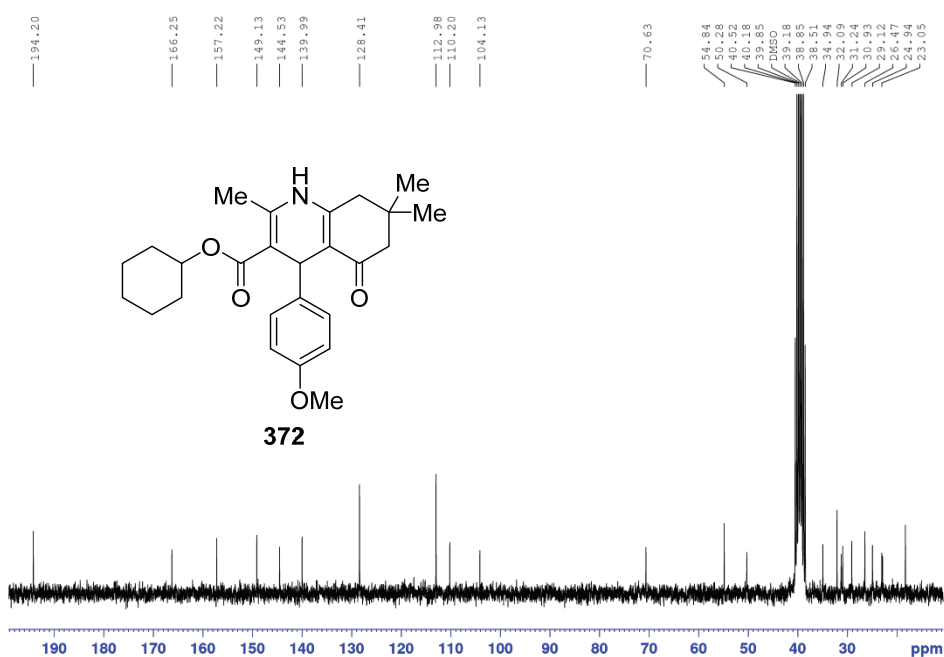


Abbildung 466: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 372 in DMSO

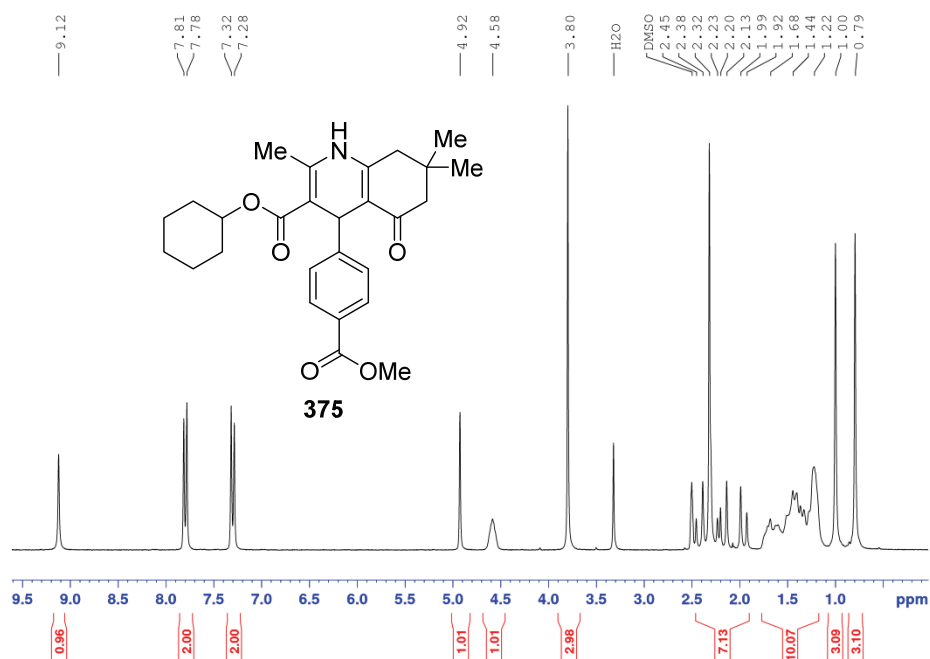


Abbildung 467:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP 375 in DMSO

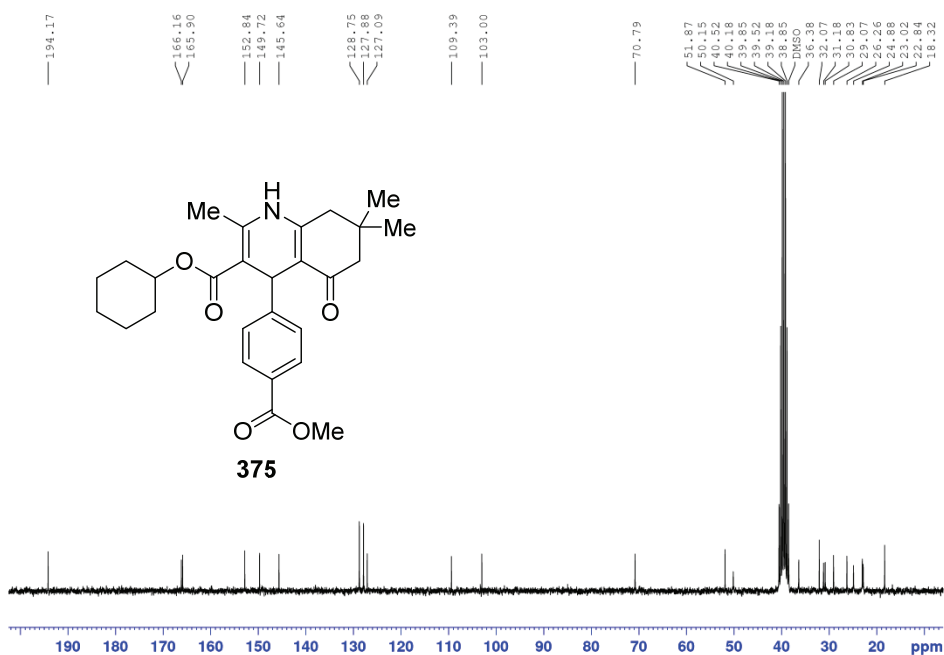


Abbildung 468:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP 375 in DMSO

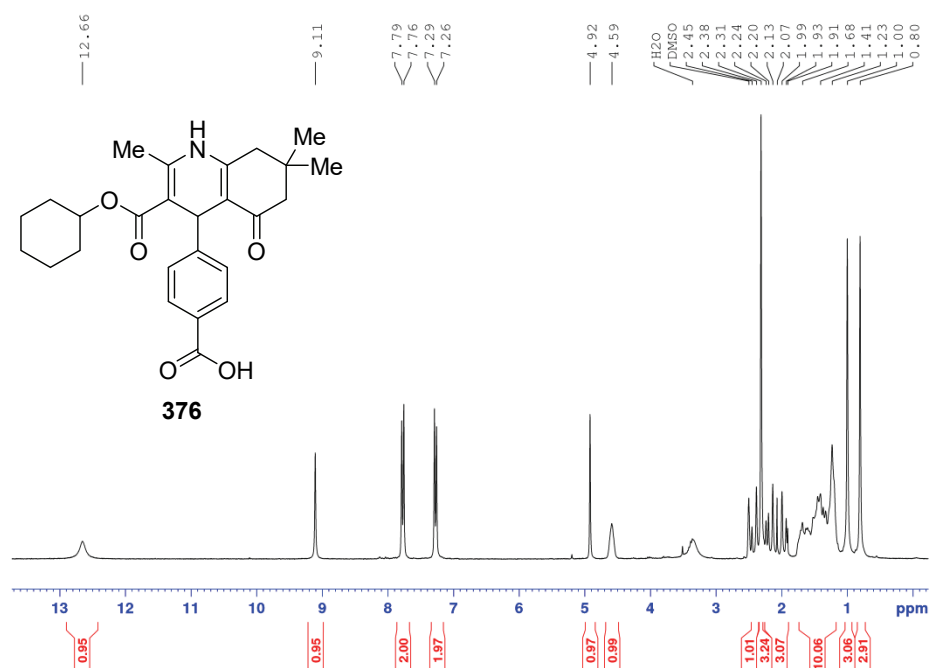


Abbildung 469: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 376 in DMSO

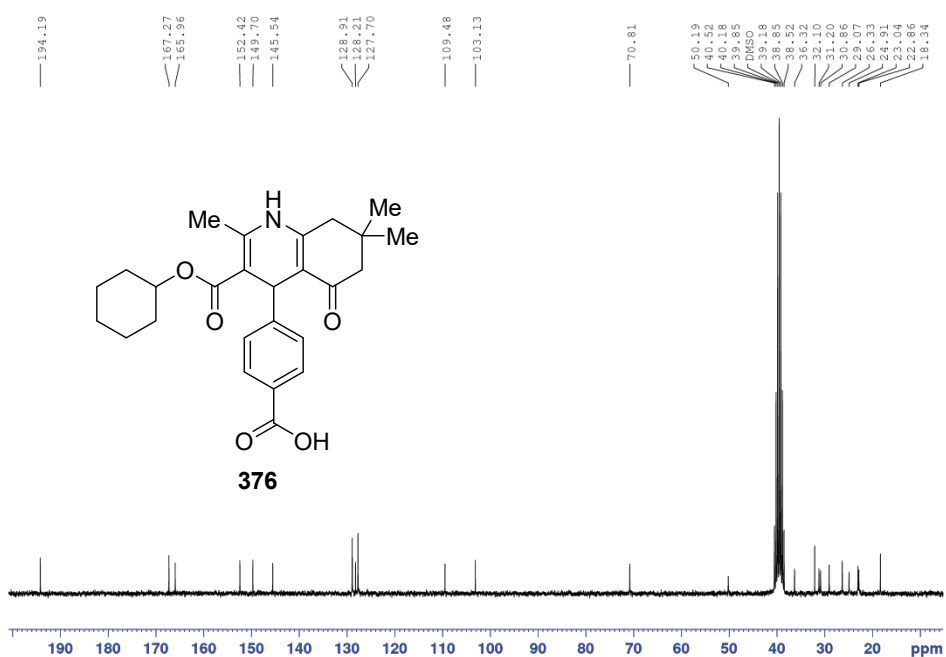


Abbildung 470: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 376 in DMSO

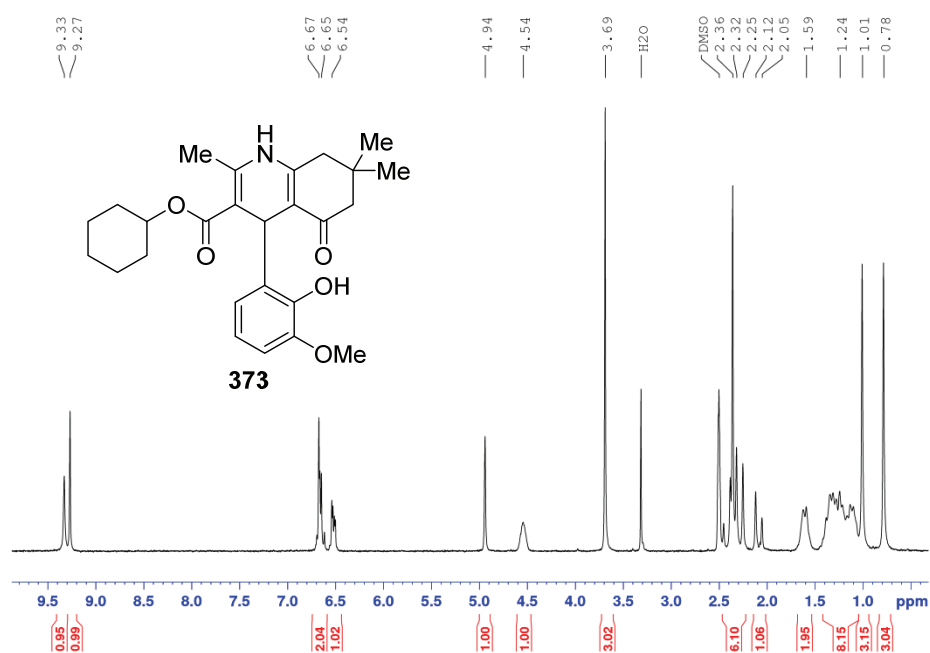


Abbildung 471: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 373 in DMSO

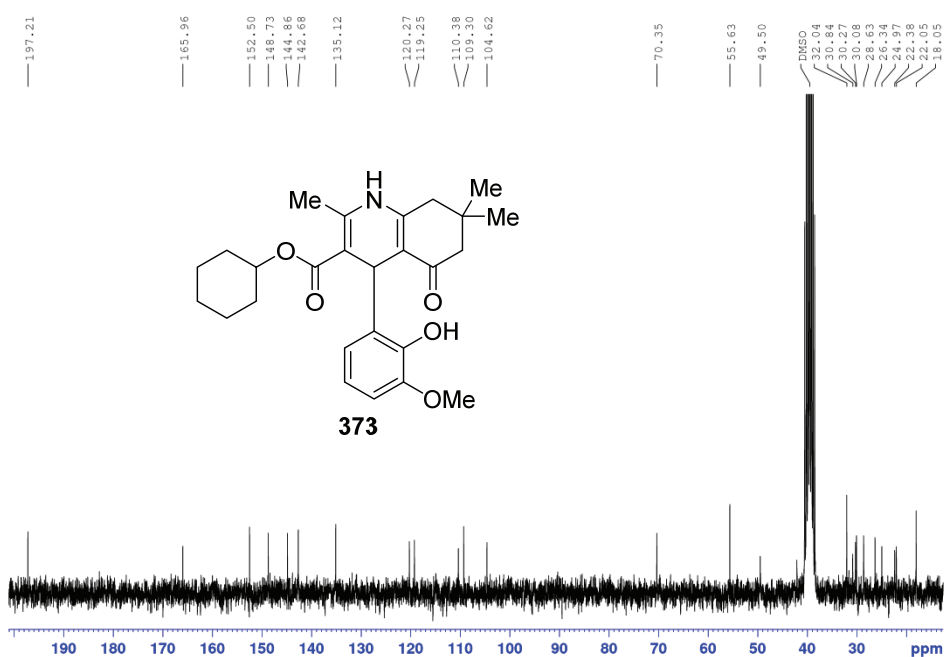


Abbildung 472: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 373 in DMSO

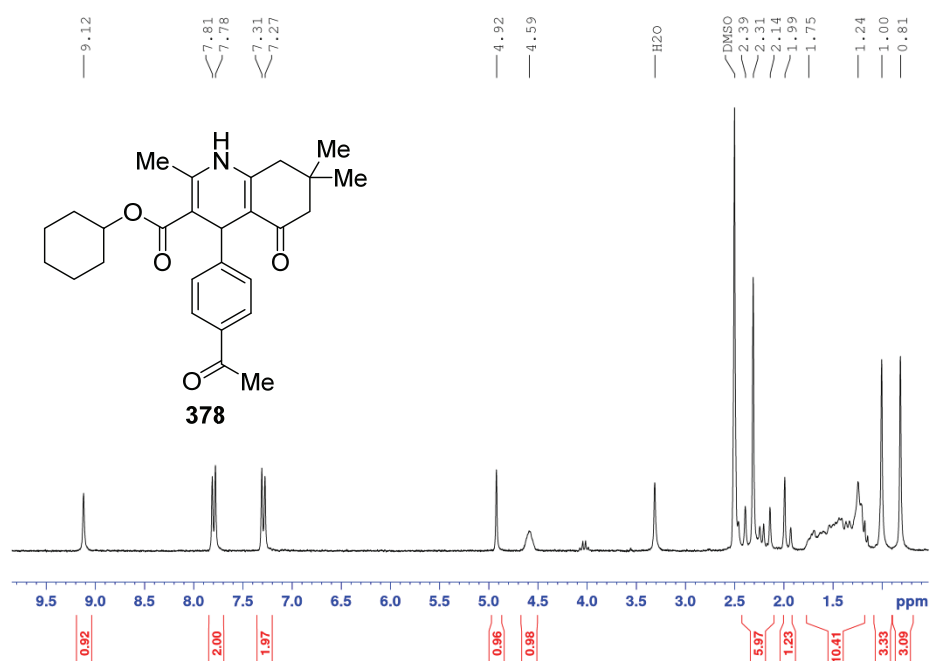


Abbildung 473: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **378** in DMSO

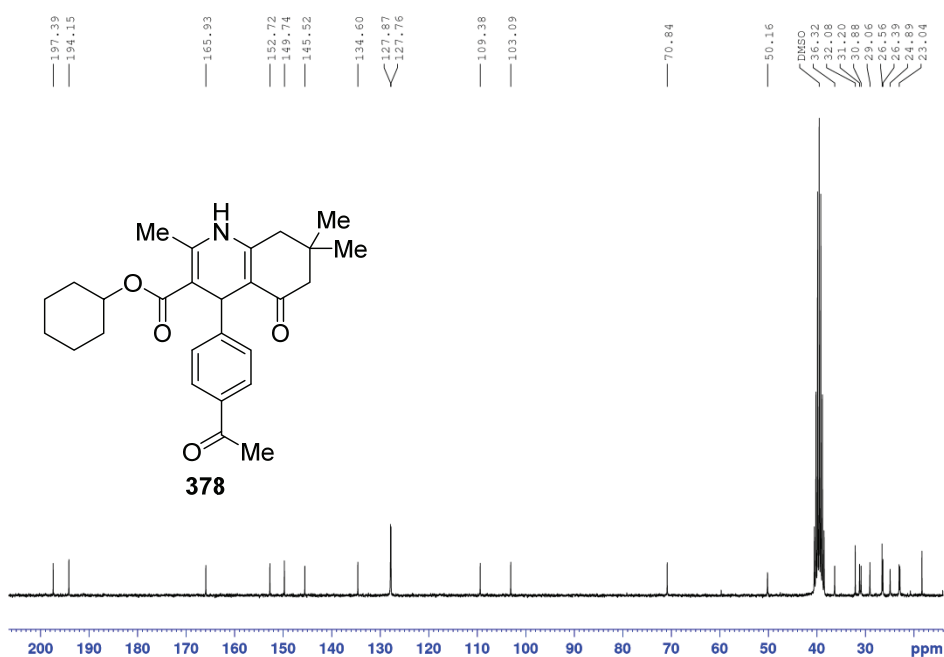


Abbildung 474: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **378** in DMSO

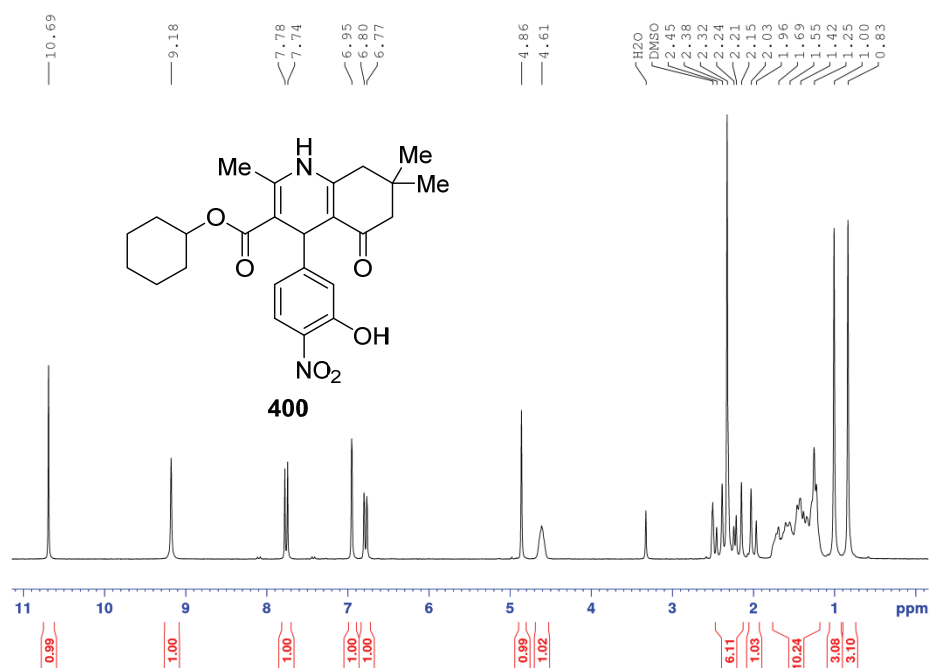


Abbildung 475: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **400** in DMSO

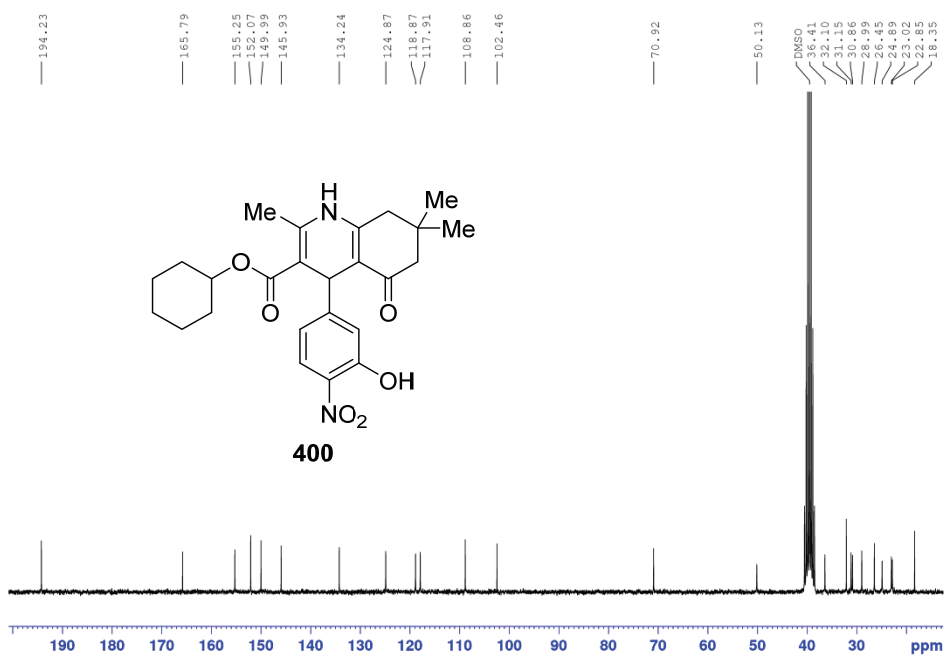


Abbildung 476: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **400** in DMSO

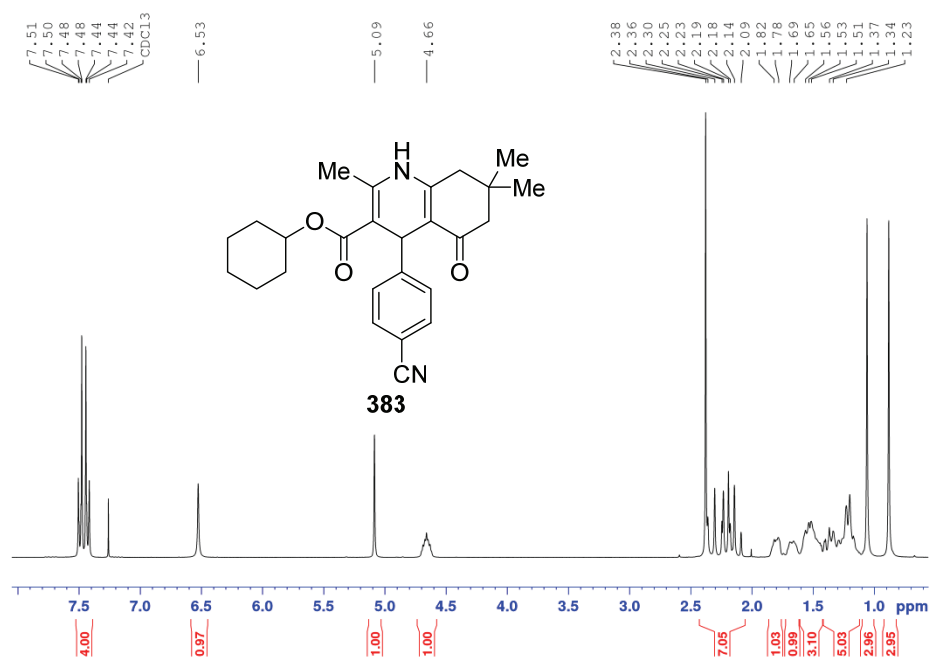


Abbildung 477: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **383** in CDCl<sub>3</sub>

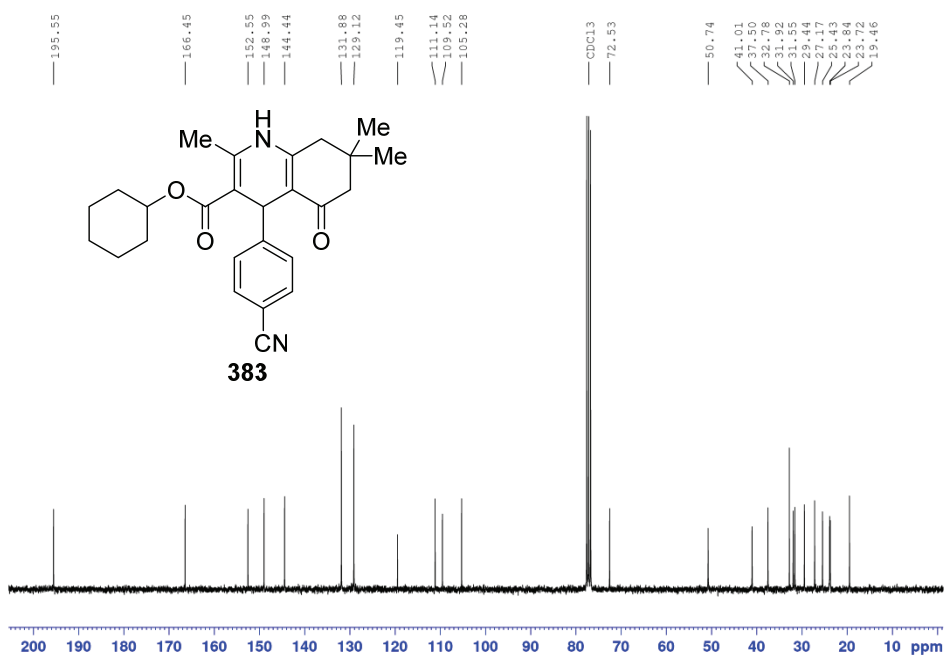


Abbildung 478: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **383** in CDCl<sub>3</sub>

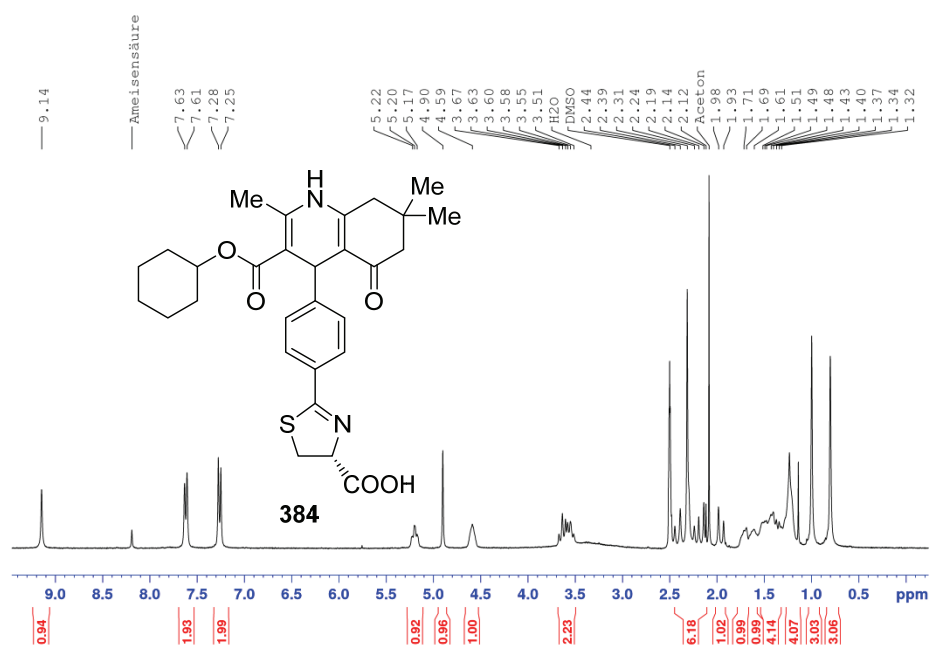


Abbildung 479: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **384** in DMSO

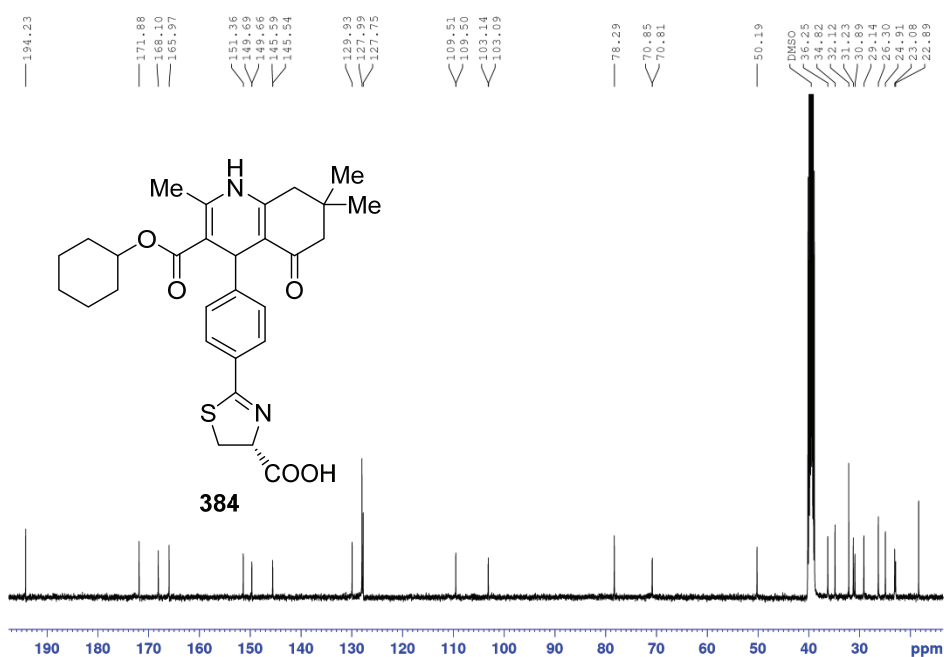


Abbildung 480: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **384** in DMSO



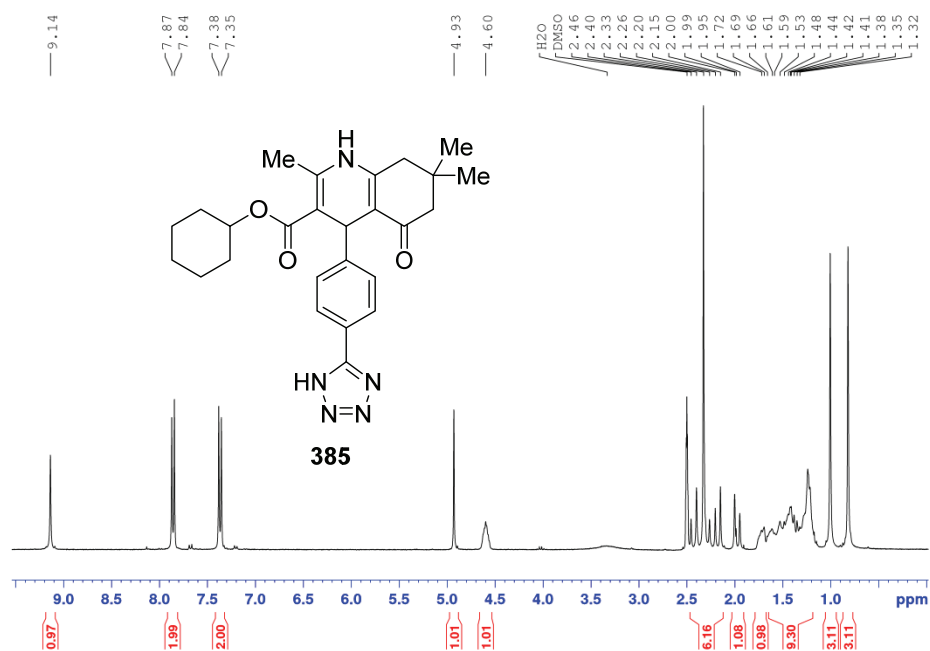


Abbildung 481: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **385** in DMSO

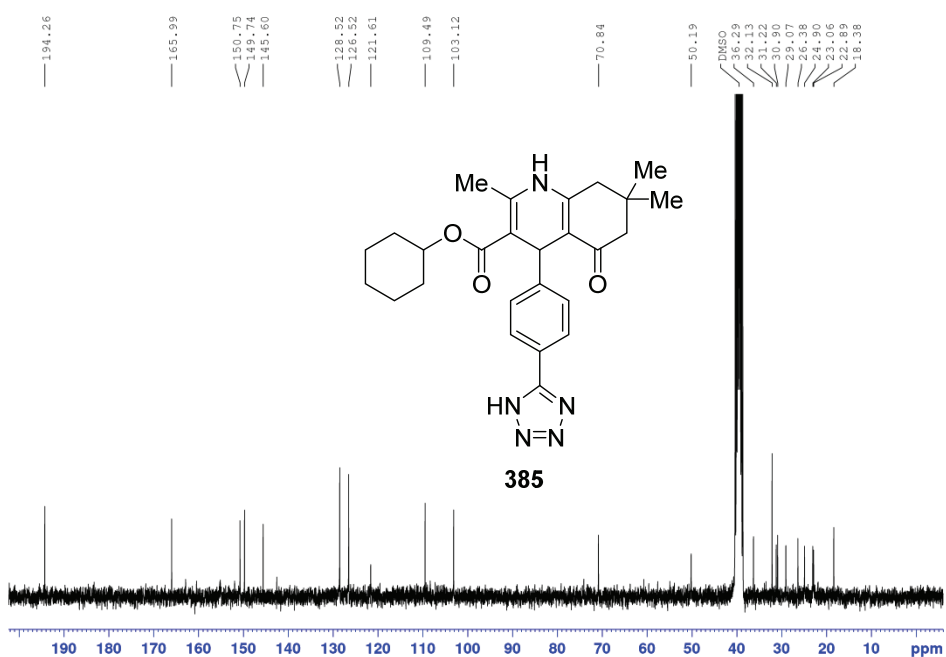


Abbildung 482: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **385** in DMSO

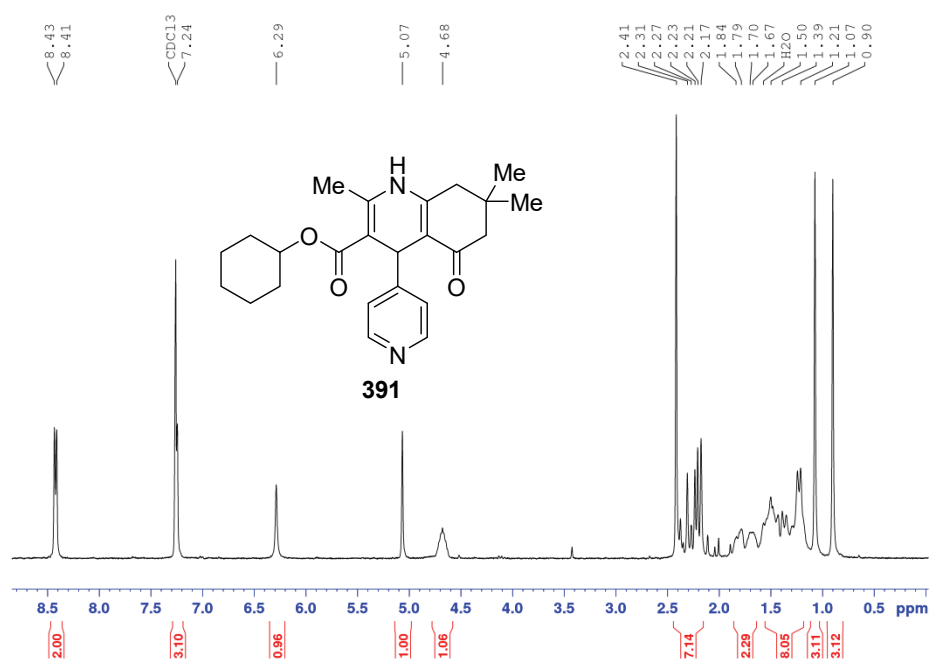


Abbildung 483: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **391** in CDCl<sub>3</sub>

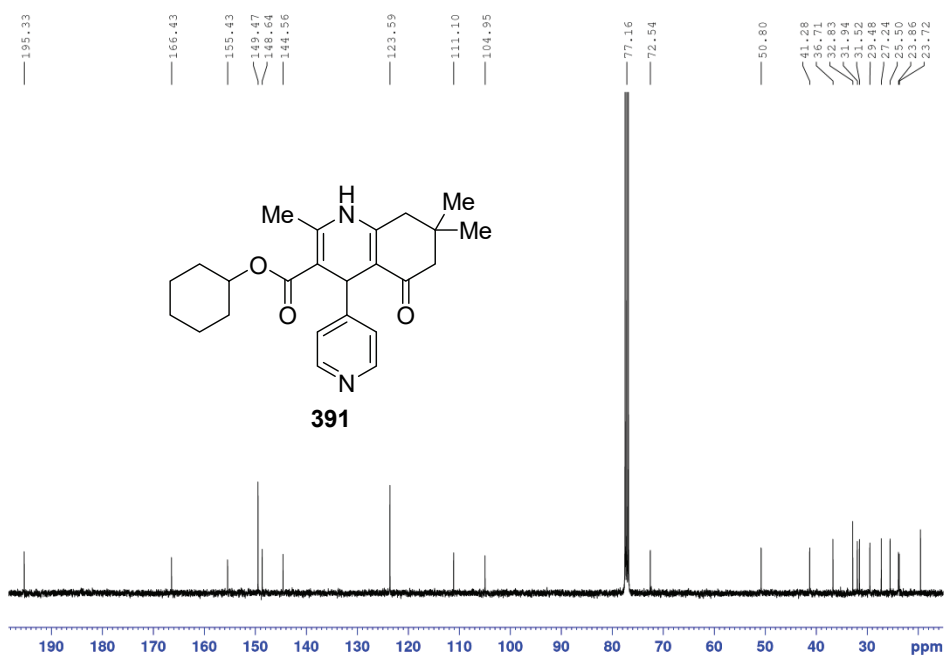


Abbildung 484: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **391** in CDCl<sub>3</sub>

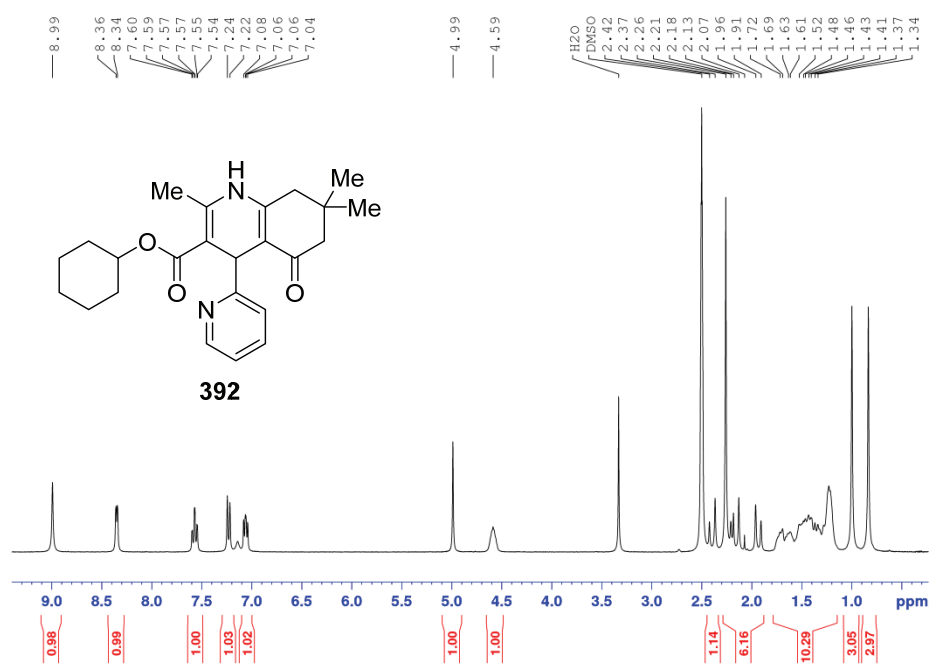


Abbildung 485: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **392** in DMSO

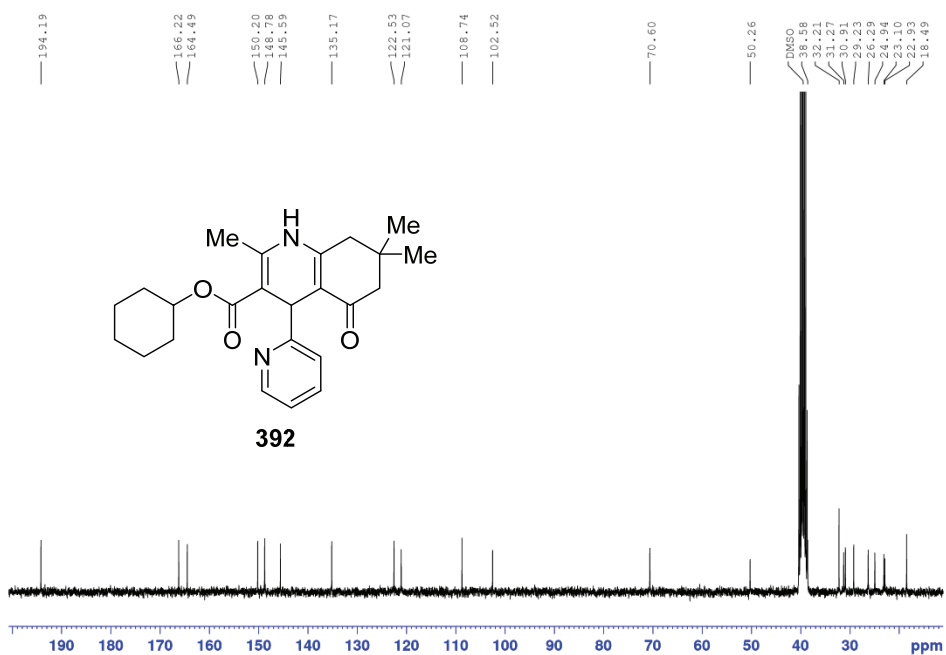


Abbildung 486: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **392** in DMSO

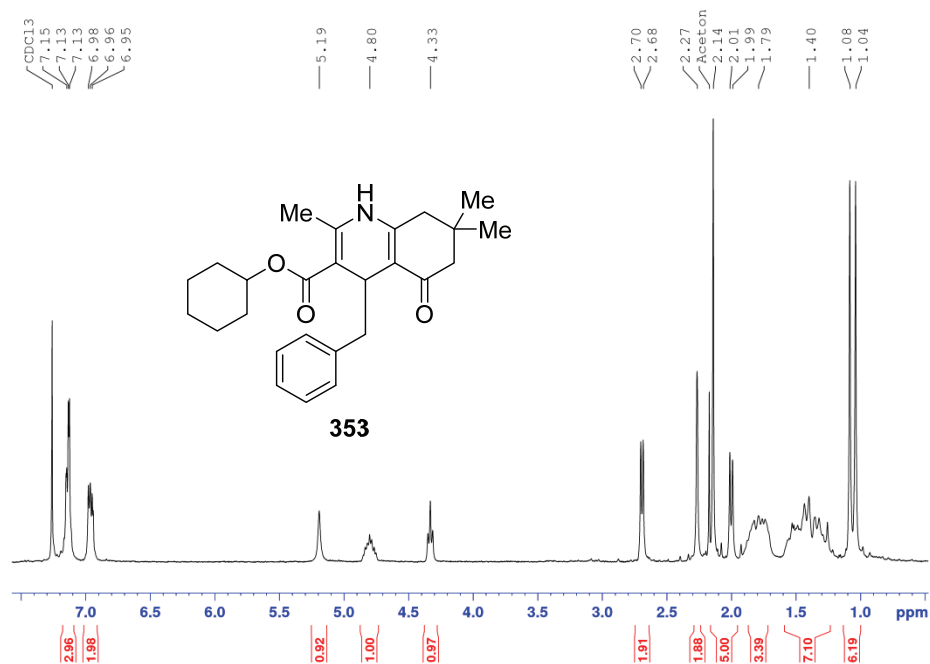


Abbildung 487: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **353** in CDCl<sub>3</sub>

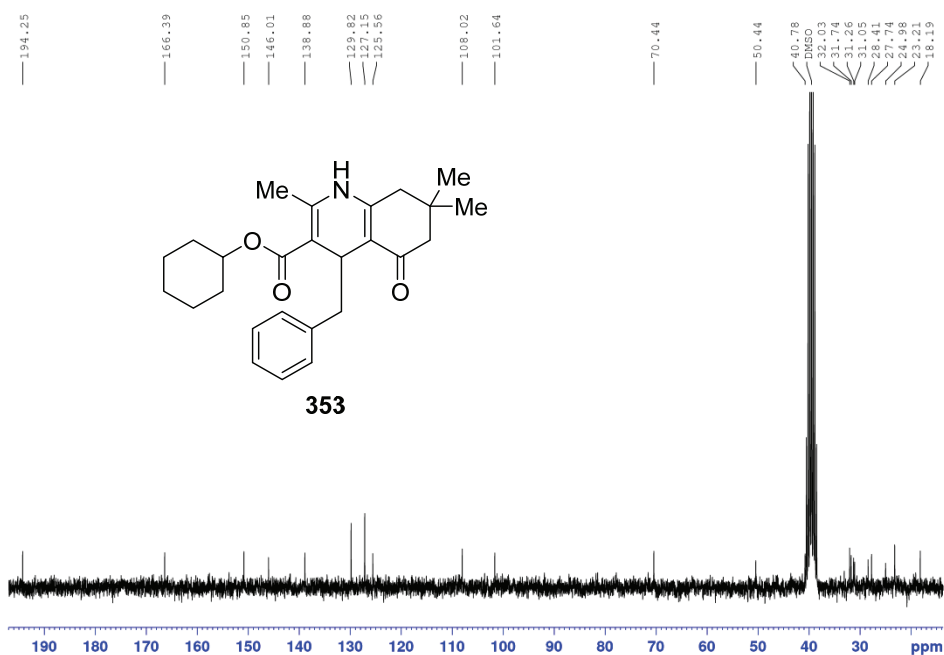


Abbildung 488: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **353** in DMSO

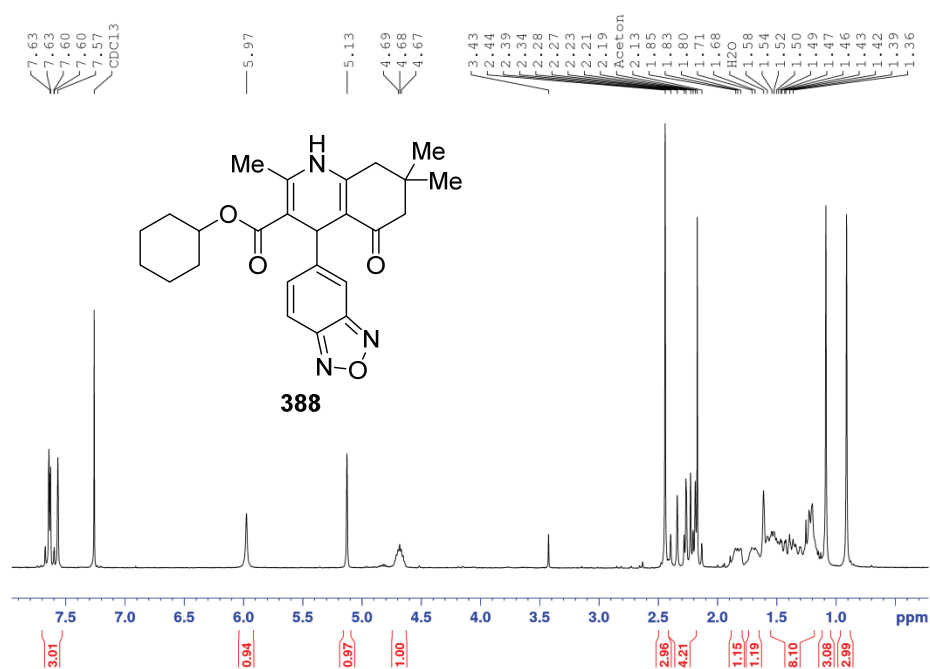


Abbildung 489:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **388** in  $\text{CDCl}_3$

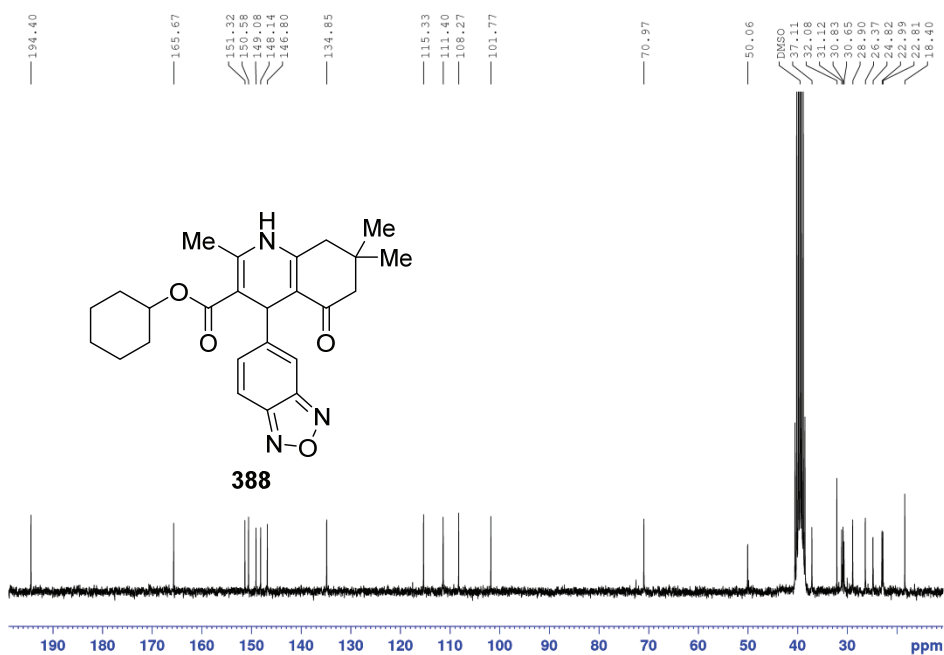


Abbildung 490:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **388** in DMSO

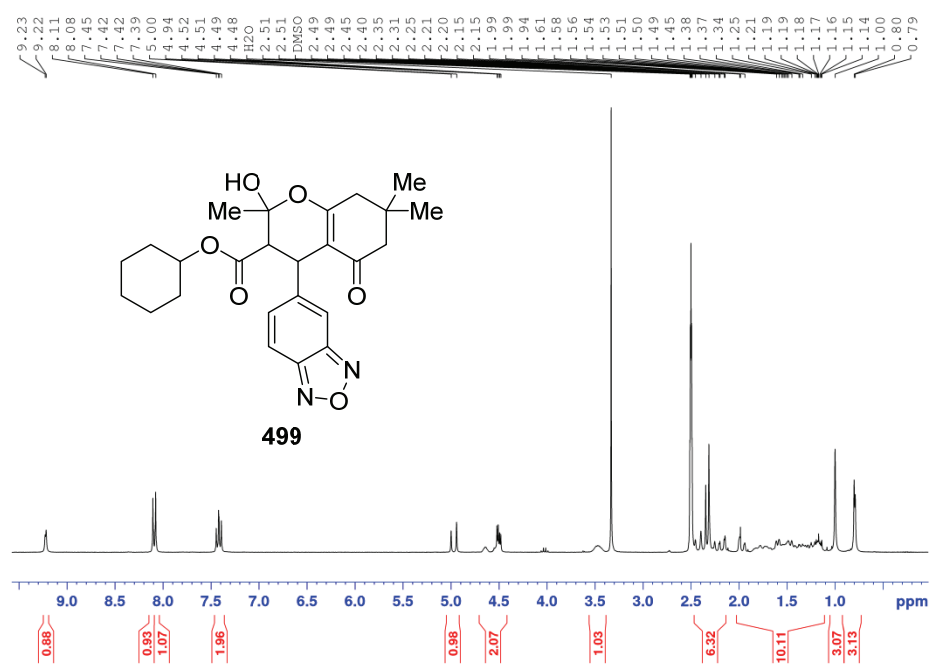


Abbildung 491: <sup>1</sup>H-NMR des Dihydropyrans **499** in DMSO

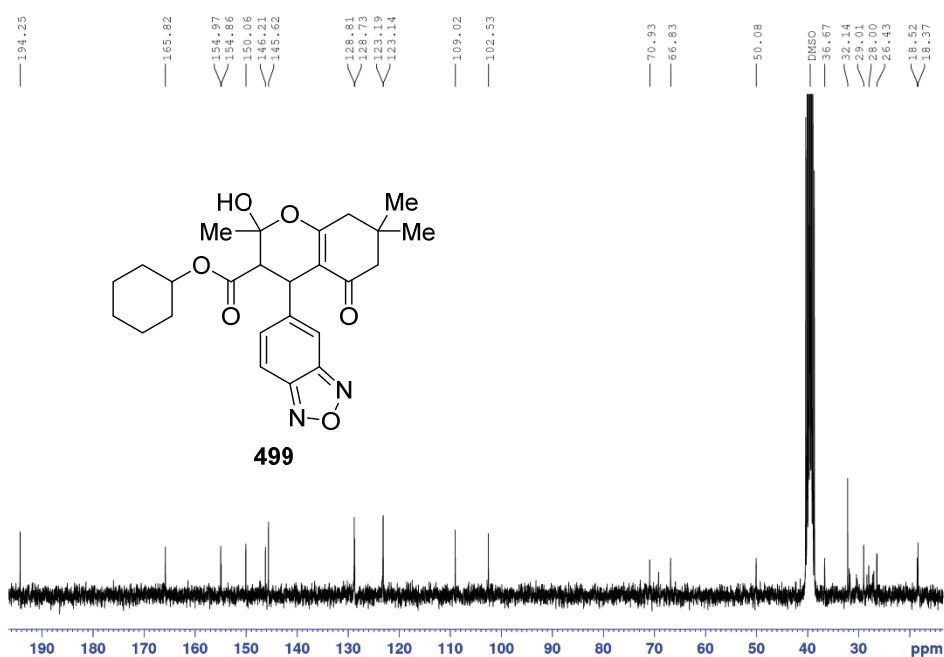


Abbildung 492: <sup>13</sup>C-NMR des Dihydropyrans **499** in DMSO

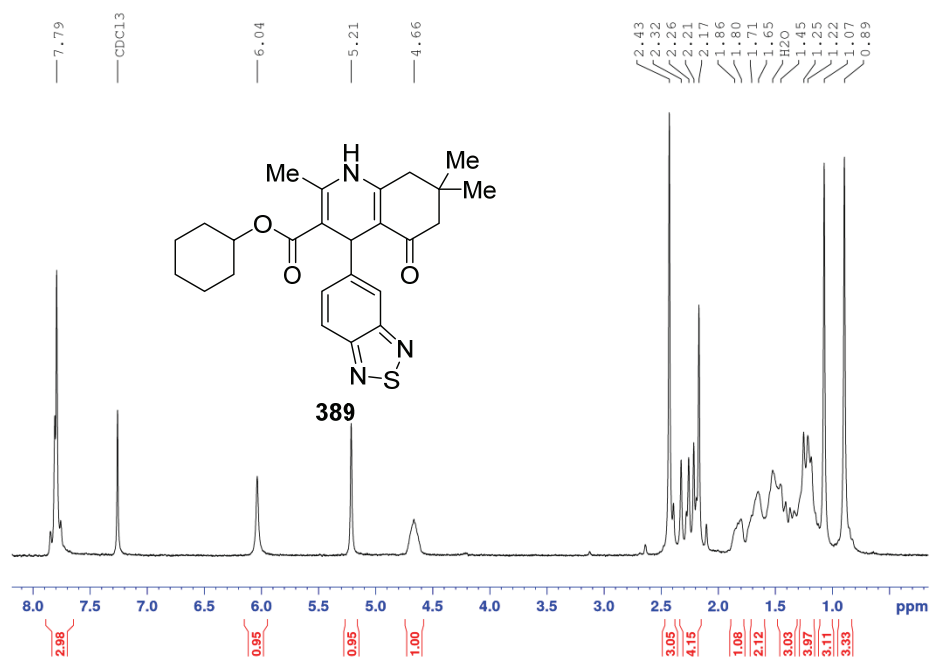


Abbildung 493: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 389 in CDCl<sub>3</sub>

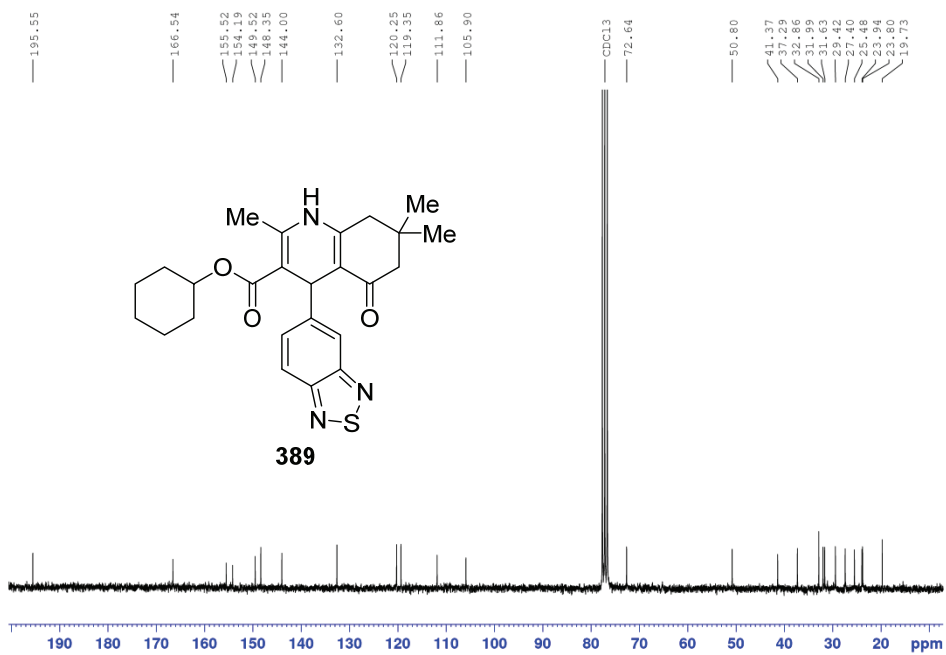


Abbildung 494: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 389 in CDCl<sub>3</sub>

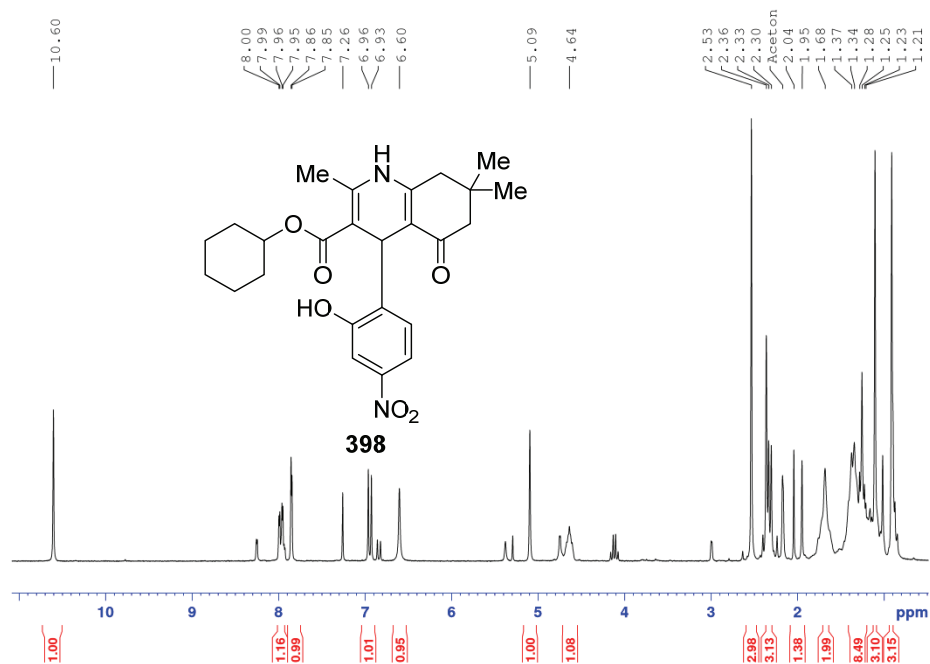


Abbildung 495: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **398** in CDCl<sub>3</sub>

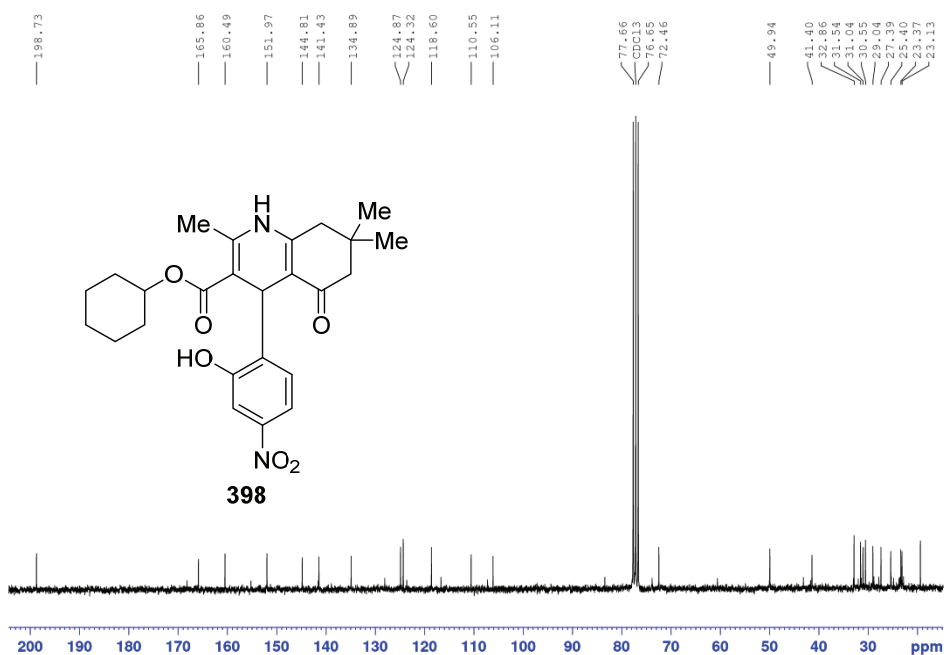


Abbildung 496: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **398** in CDCl<sub>3</sub>



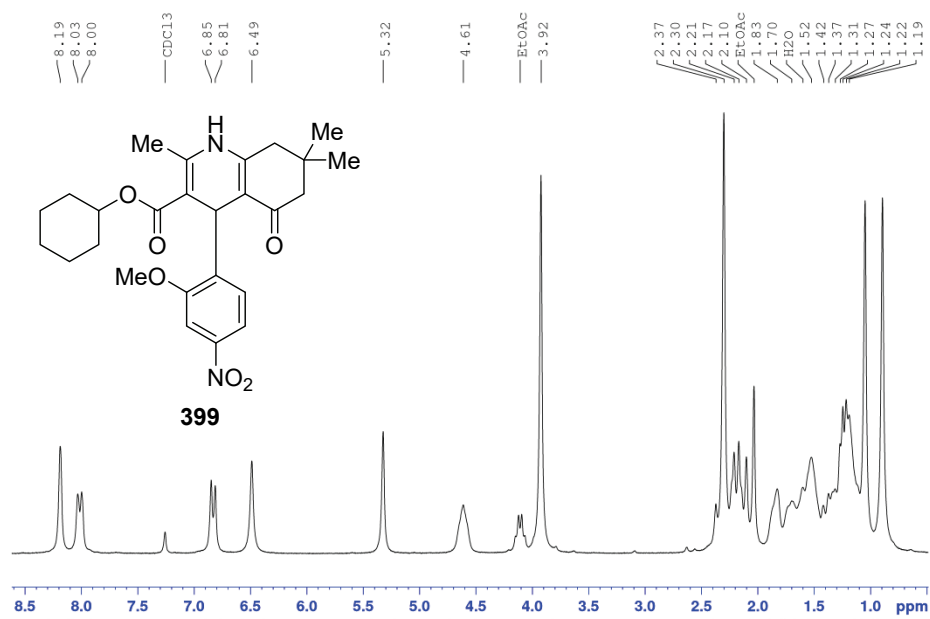


Abbildung 497: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **399** in CDCl<sub>3</sub>

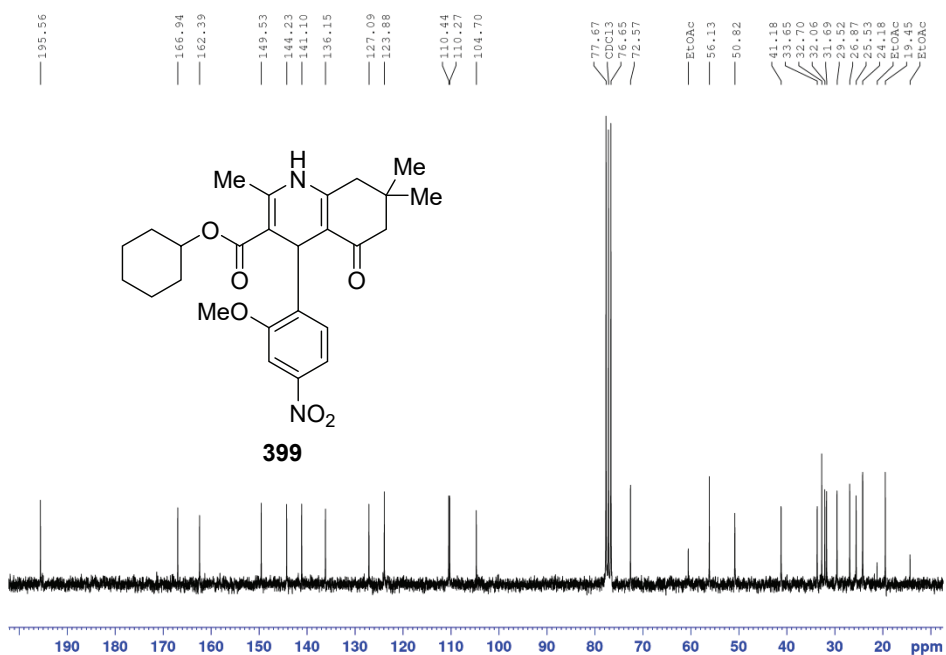


Abbildung 498: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **399** in CDCl<sub>3</sub>

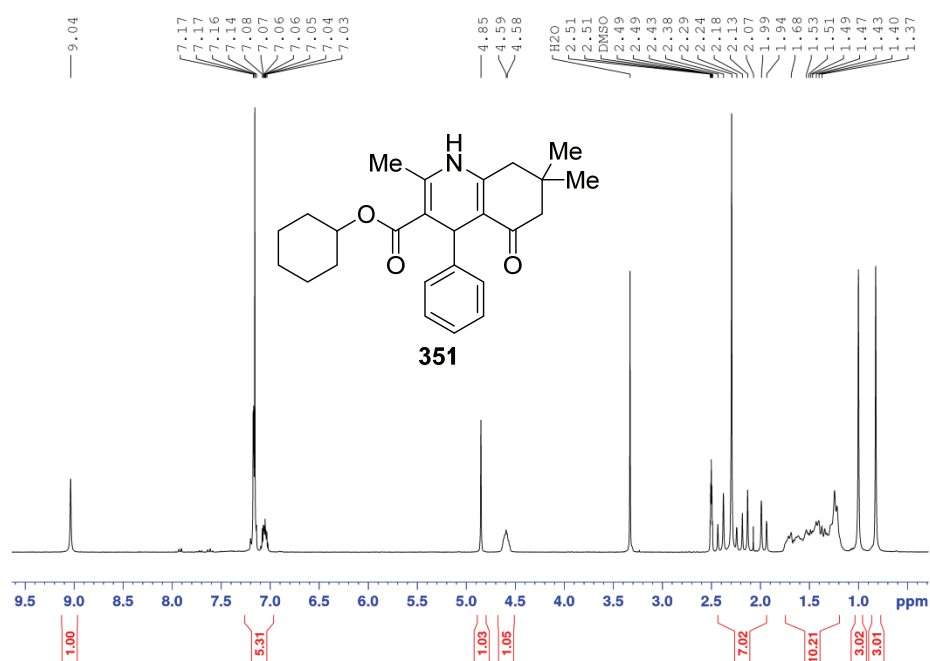


Abbildung 499: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 351 in DMSO

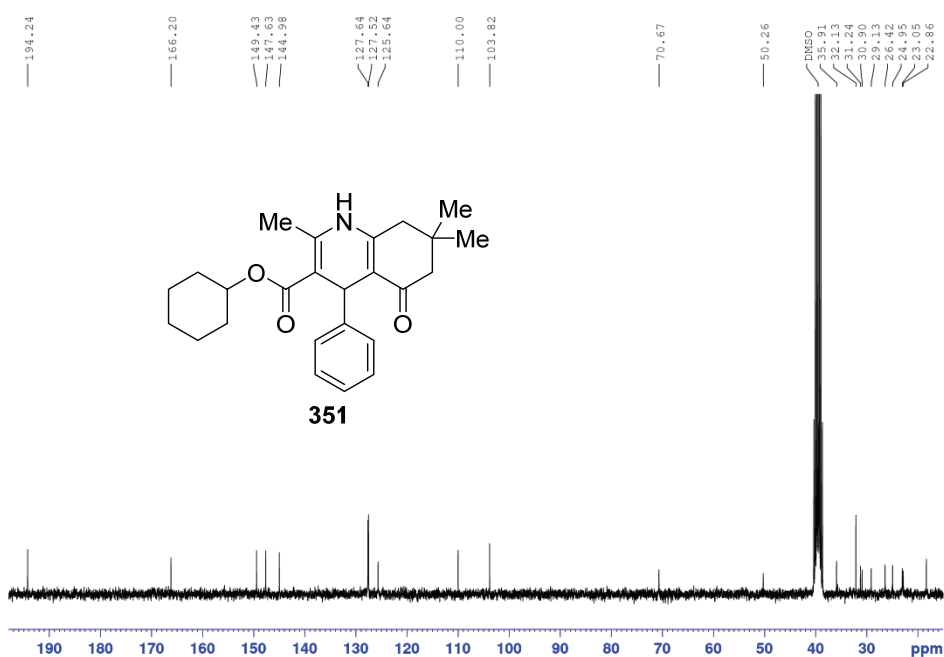


Abbildung 500: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 351 in DMSO

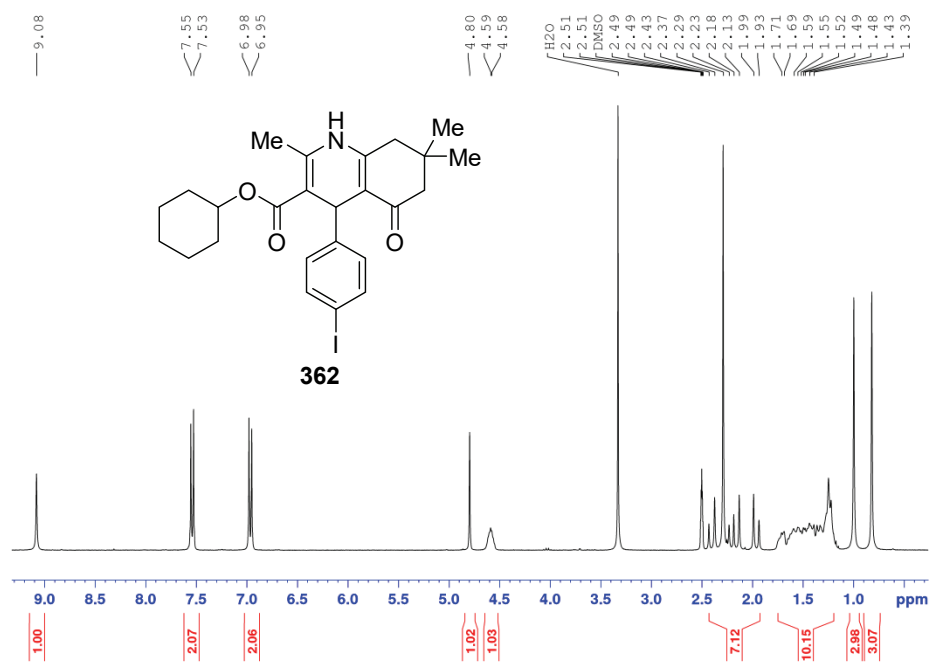


Abbildung 501: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 362 in DMSO

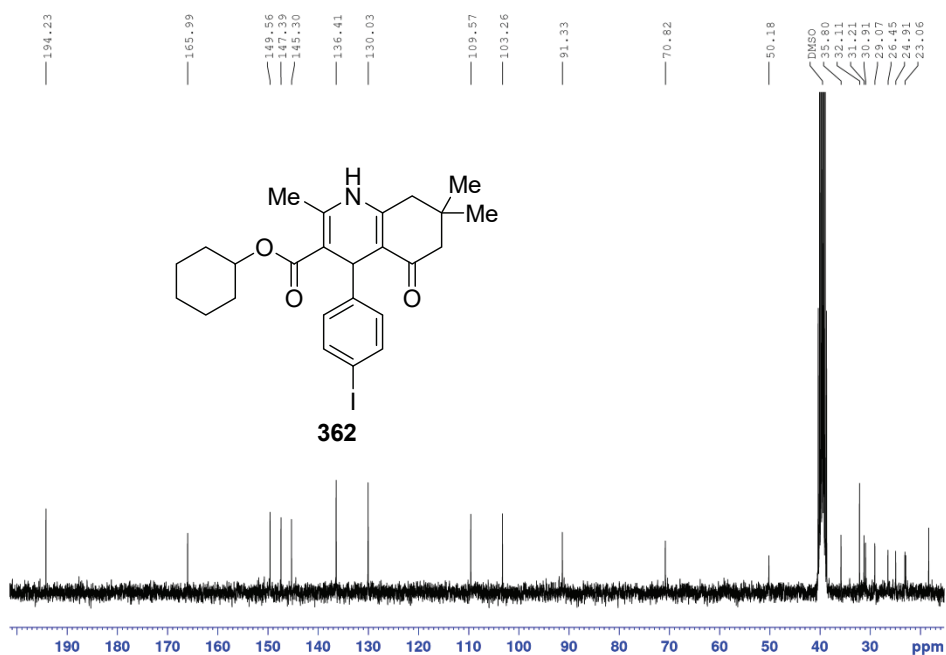


Abbildung 502: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 362 in DMSO

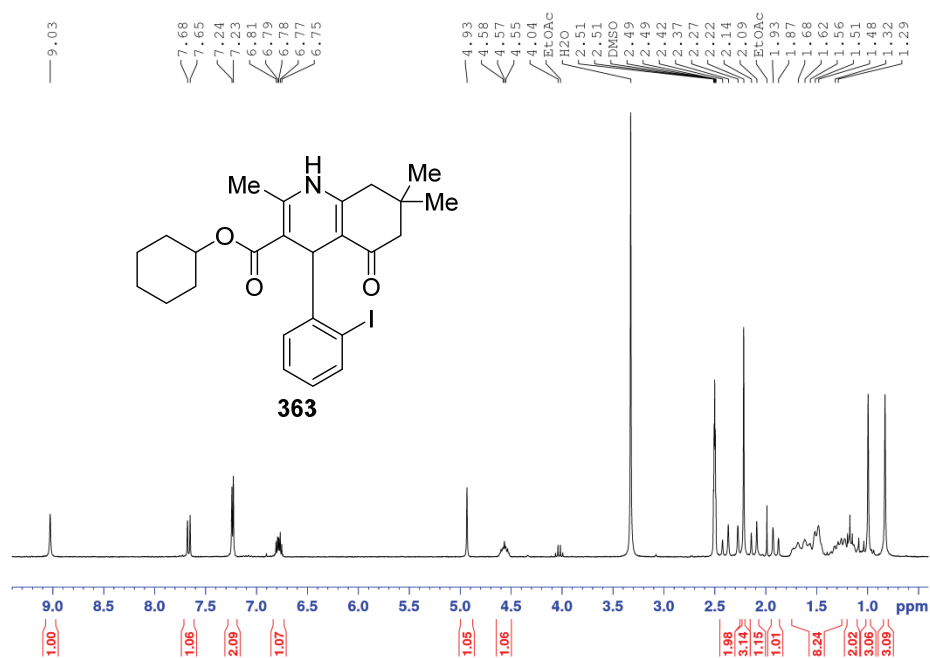


Abbildung 503: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 363 in DMSO

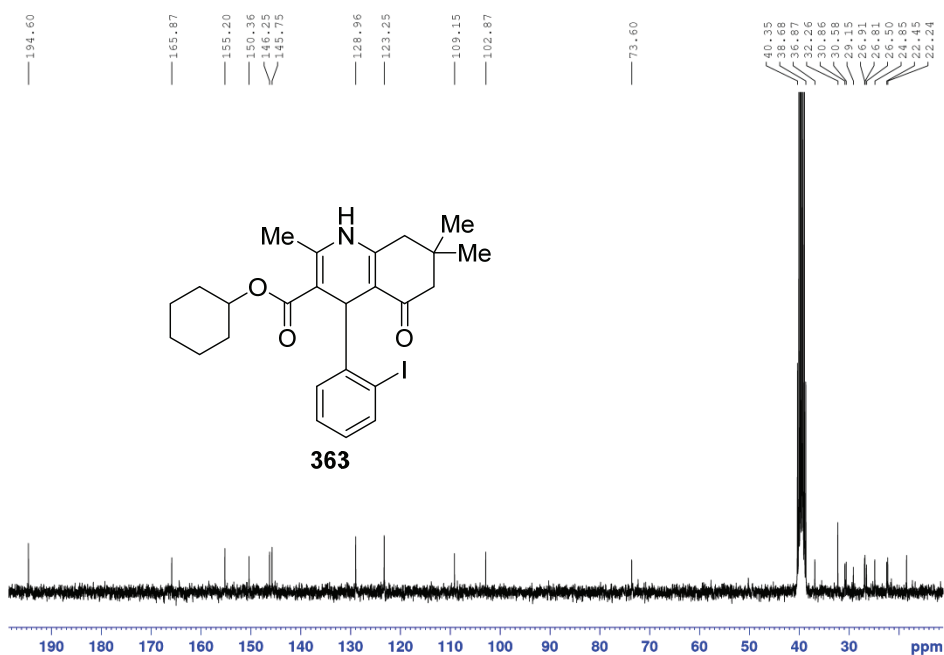


Abbildung 504: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 363 in DMSO

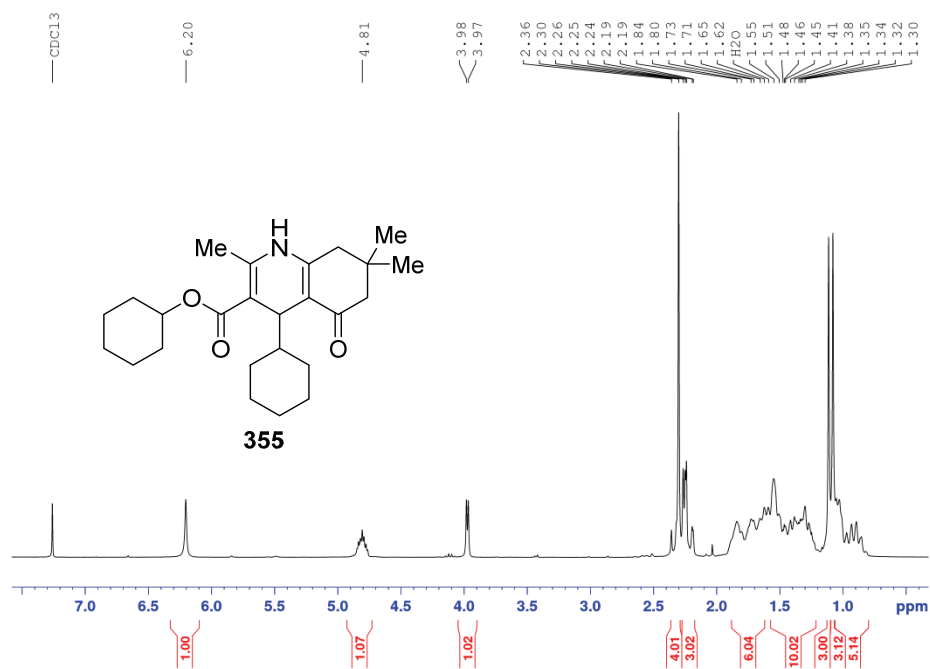


Abbildung 505:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP 355 in  $\text{CDCl}_3$

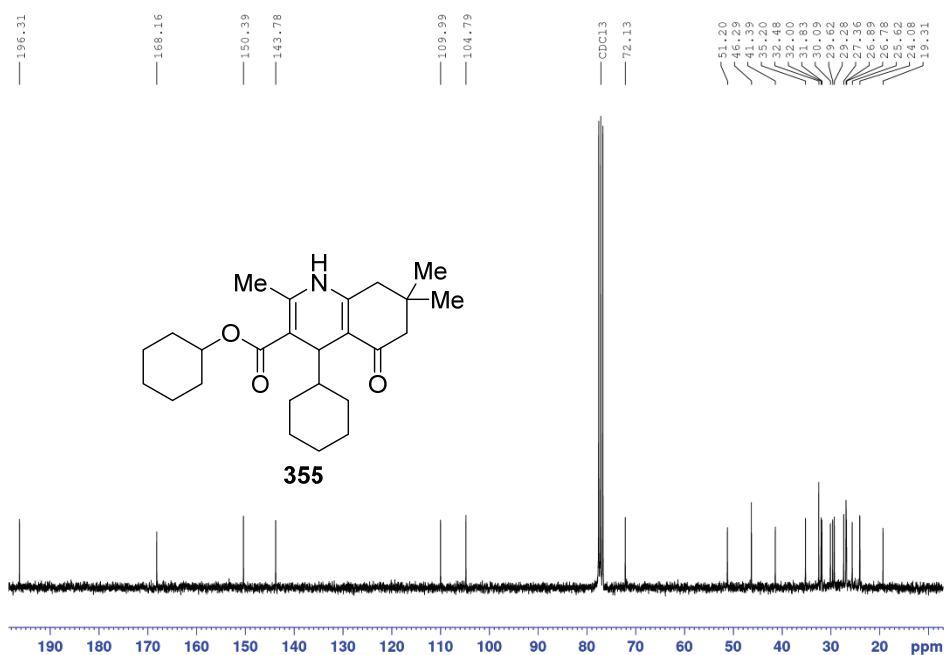


Abbildung 506:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP 355 in  $\text{CDCl}_3$

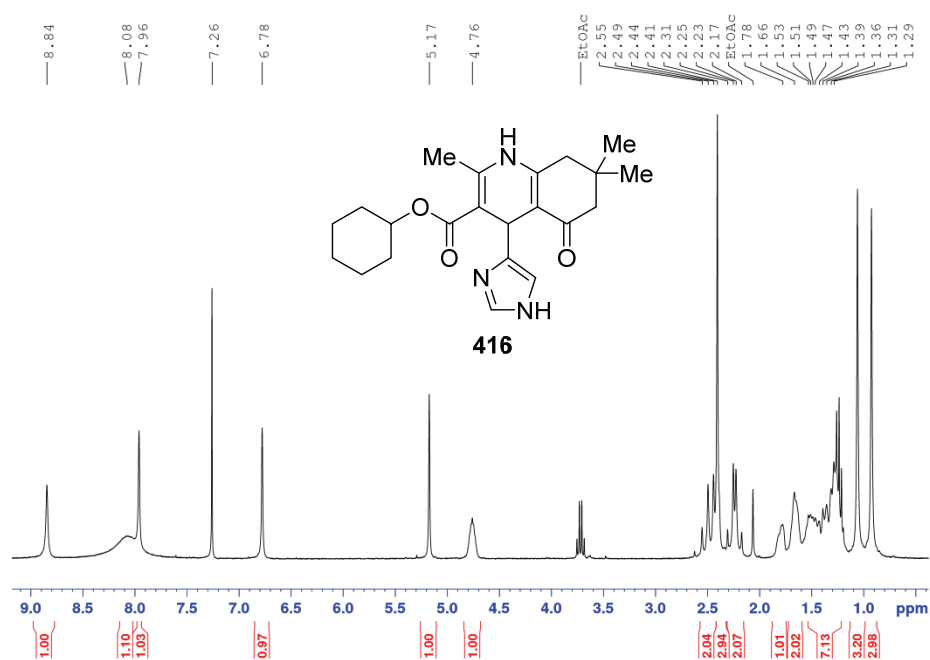


Abbildung 507: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **416** in CDCl<sub>3</sub>

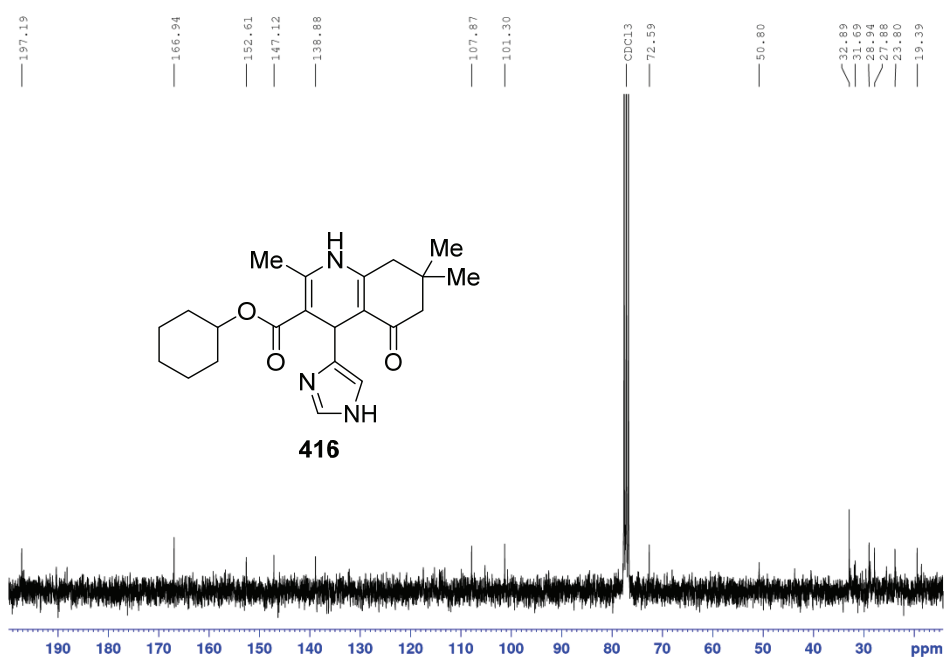


Abbildung 508: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **416** in CDCl<sub>3</sub>

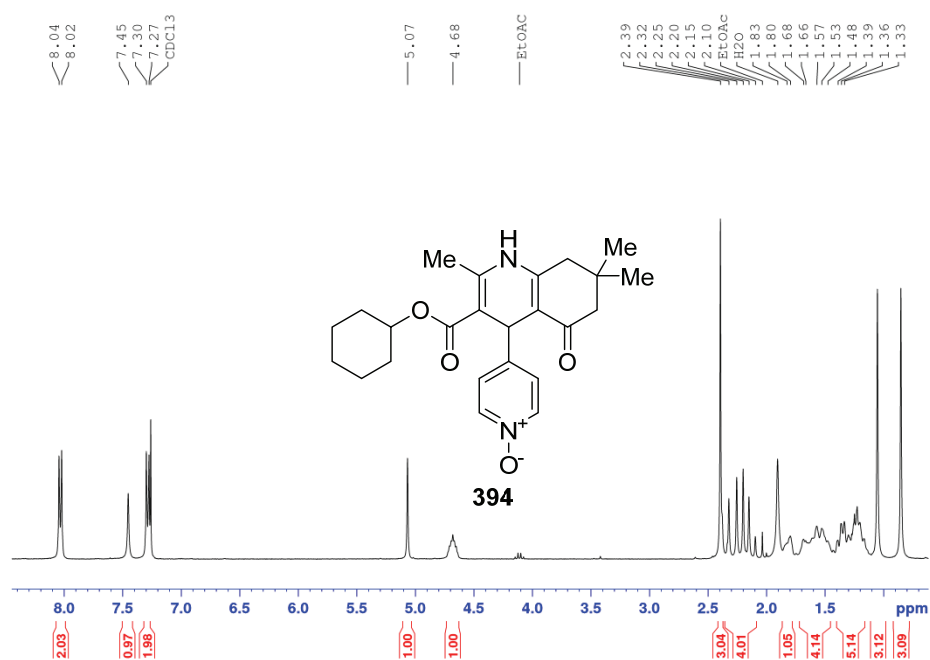


Abbildung 509: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **394** in CDCl<sub>3</sub>

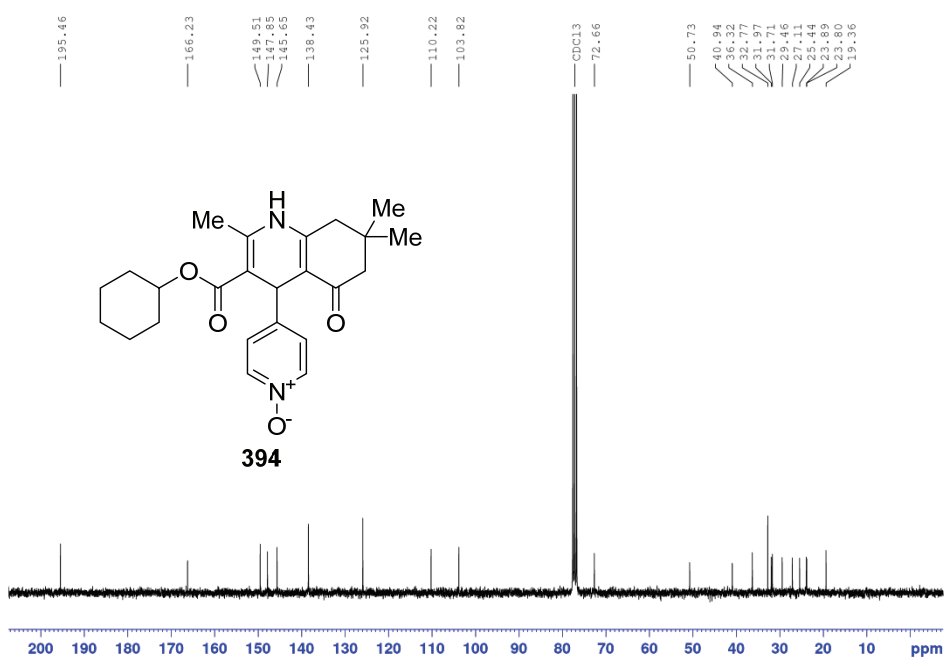


Abbildung 510: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **394** in CDCl<sub>3</sub>

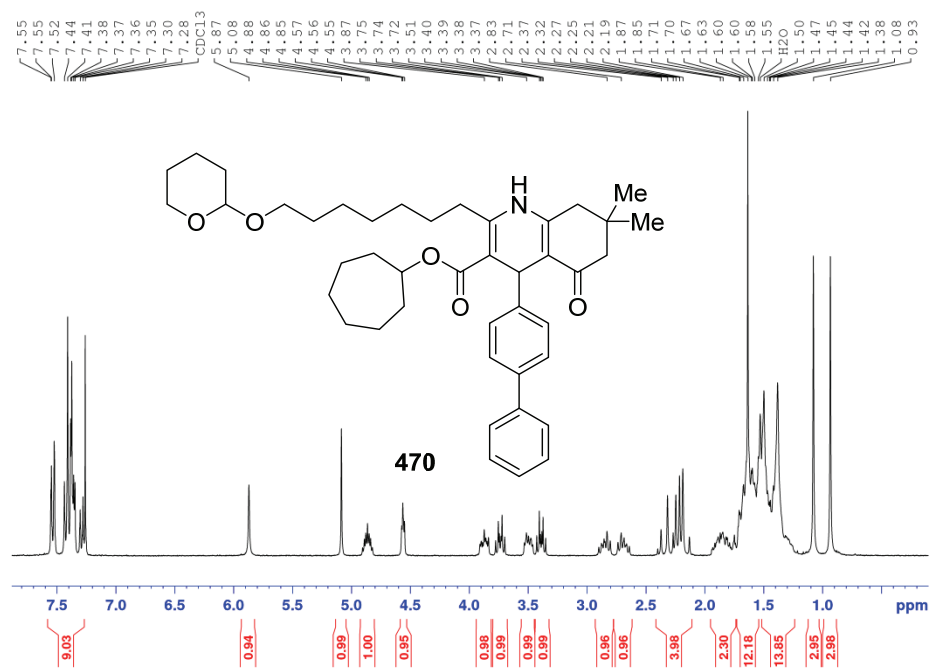


Abbildung 511: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 470 in CDCl<sub>3</sub>

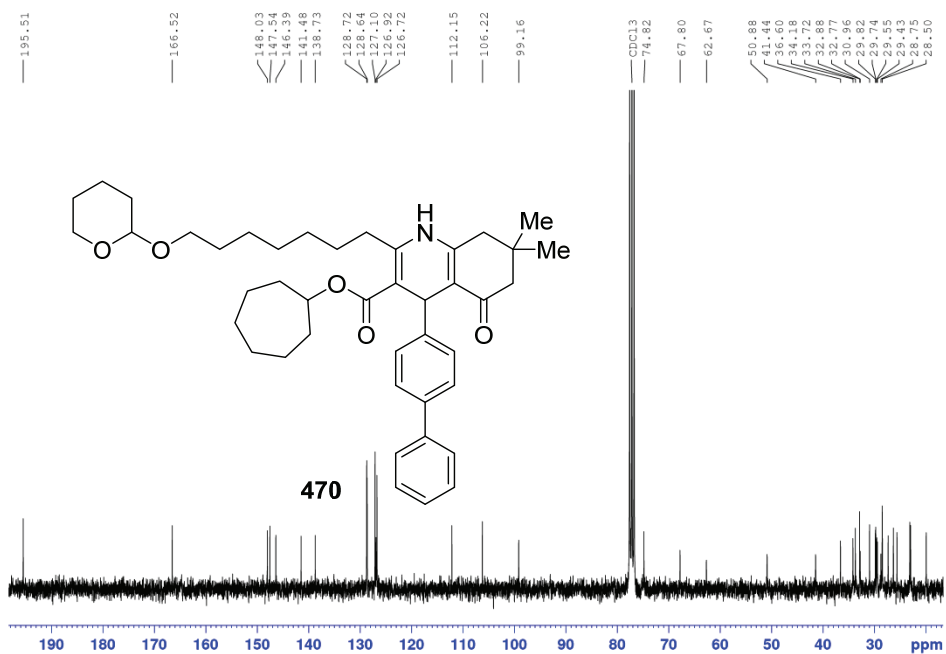


Abbildung 512: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 470 in CDCl<sub>3</sub>



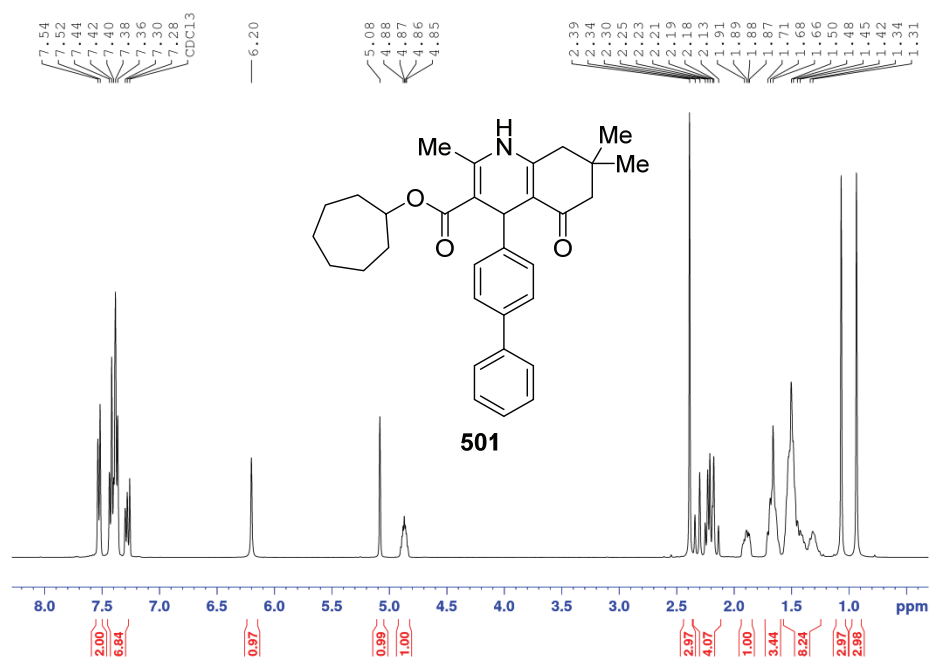


Abbildung 513: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **501** in CDCl<sub>3</sub>

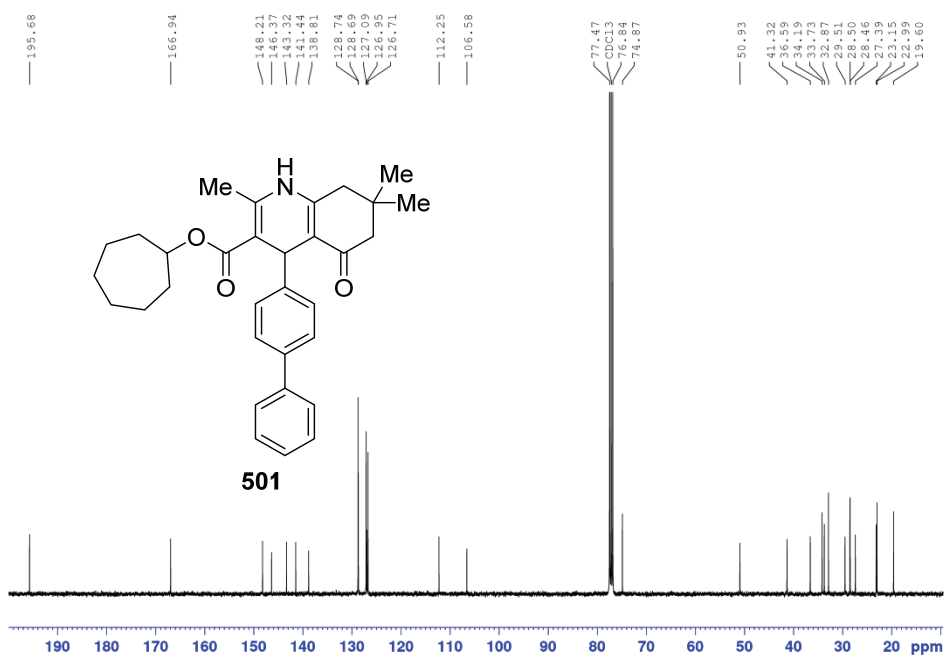


Abbildung 514: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **501** in CDCl<sub>3</sub>

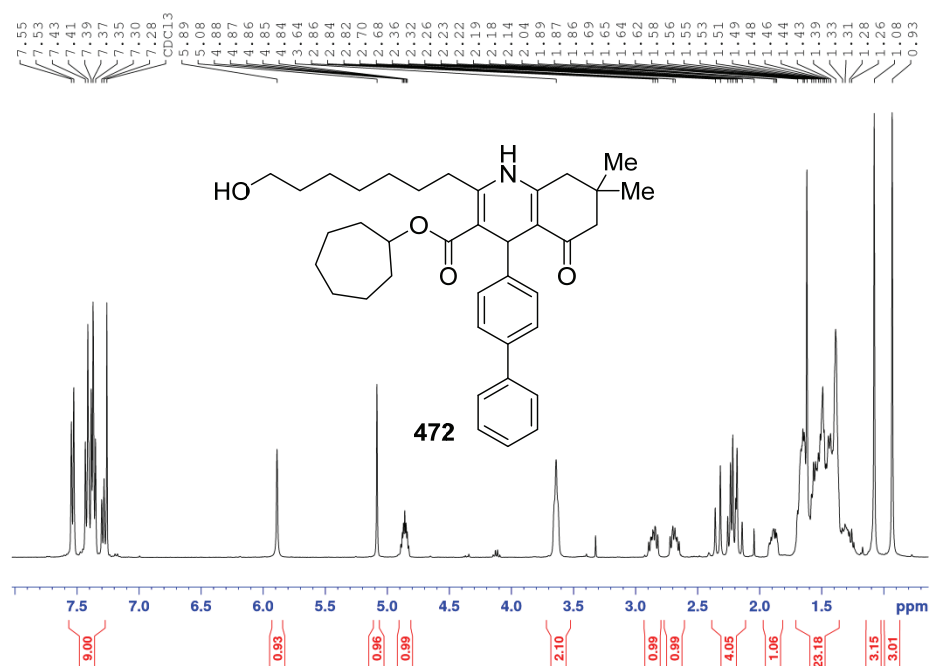


Abbildung 515: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 472 in CDCl<sub>3</sub>

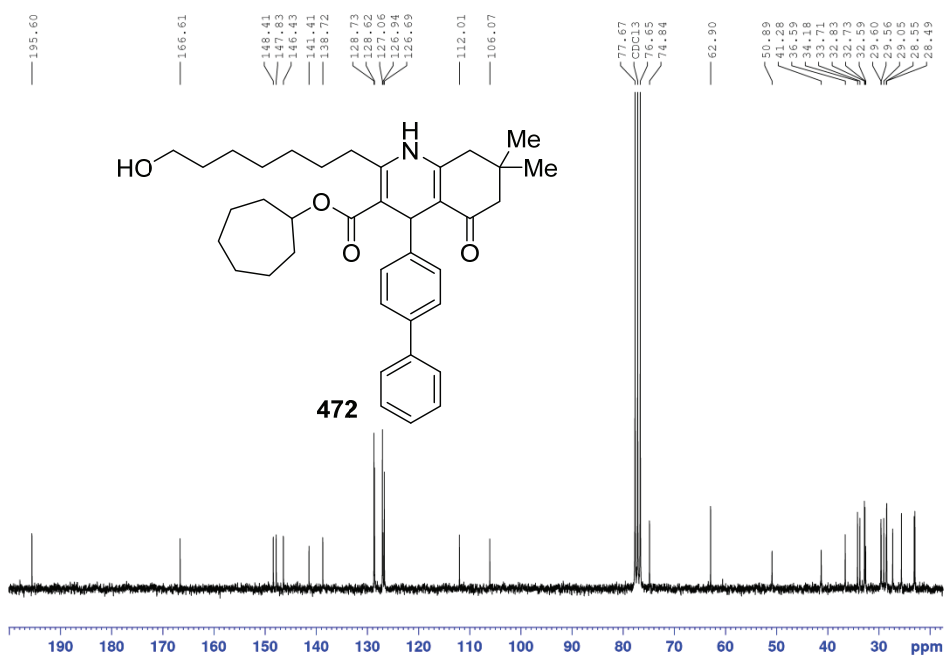


Abbildung 516: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 472 in CDCl<sub>3</sub>

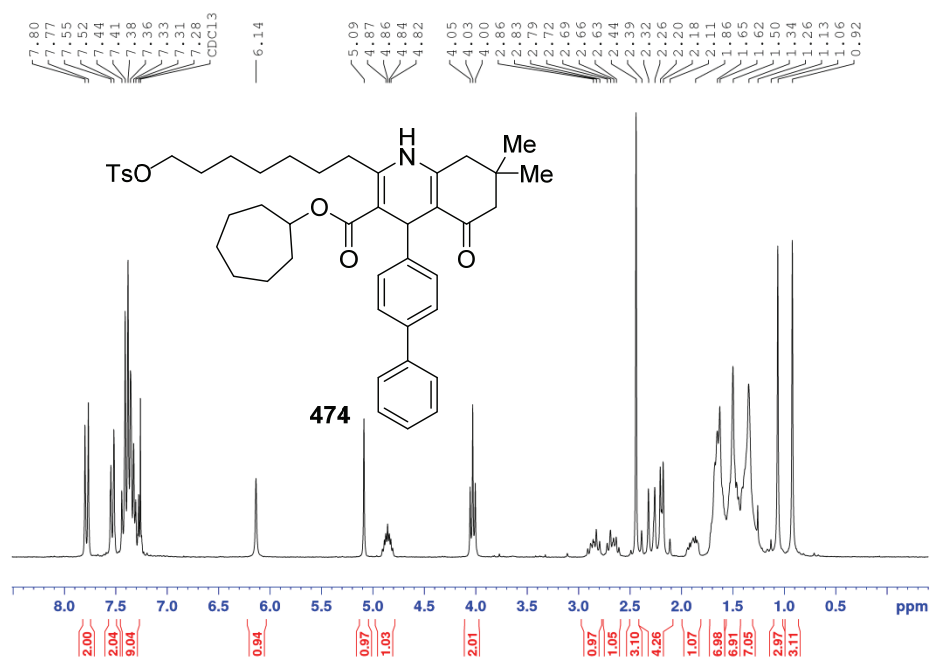


Abbildung 517: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 474 in CDCl<sub>3</sub>

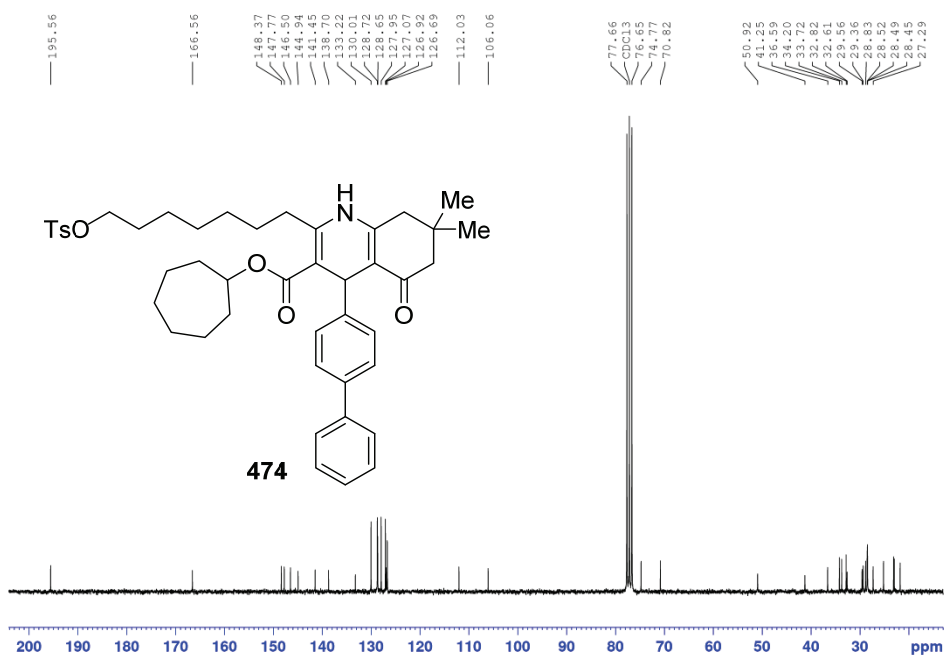


Abbildung 518: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 474 in CDCl<sub>3</sub>

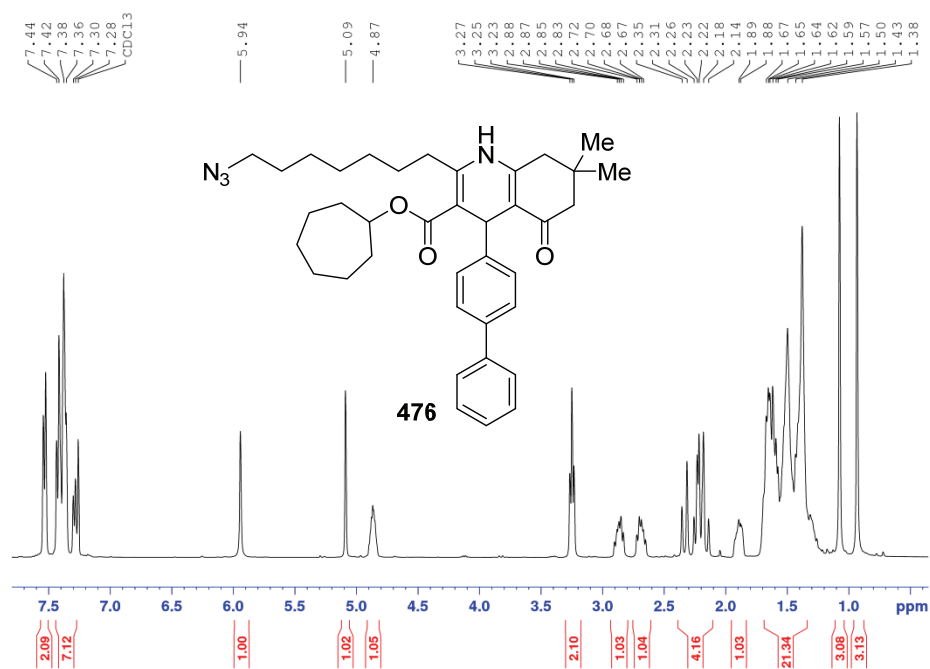


Abbildung 519: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 476 in CDCl<sub>3</sub>

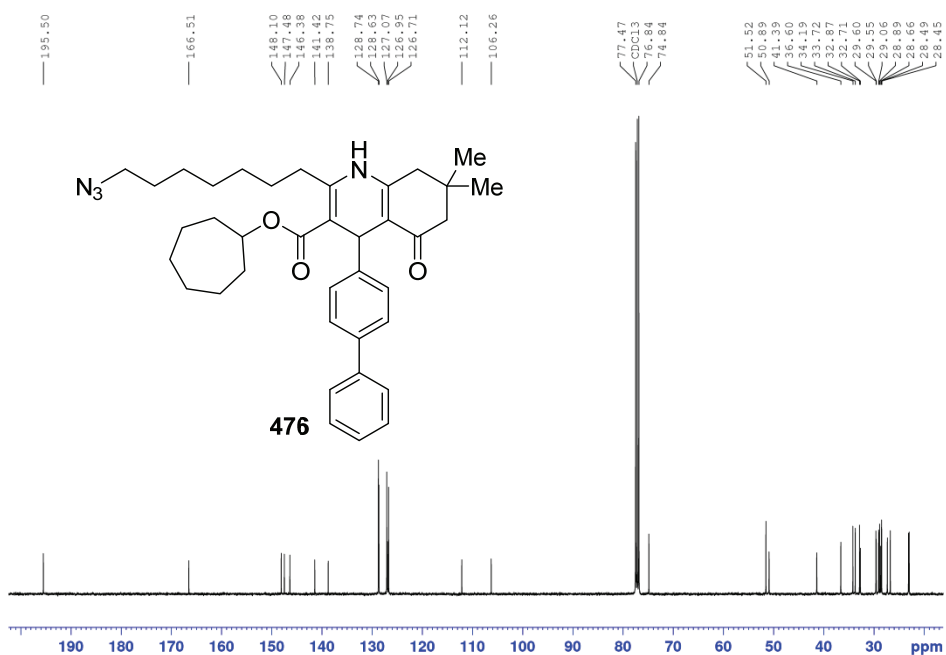
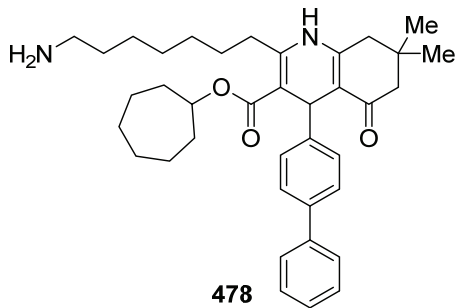
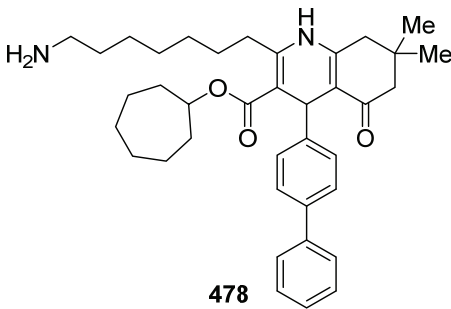


Abbildung 520: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 476 in CDCl<sub>3</sub>



478



478

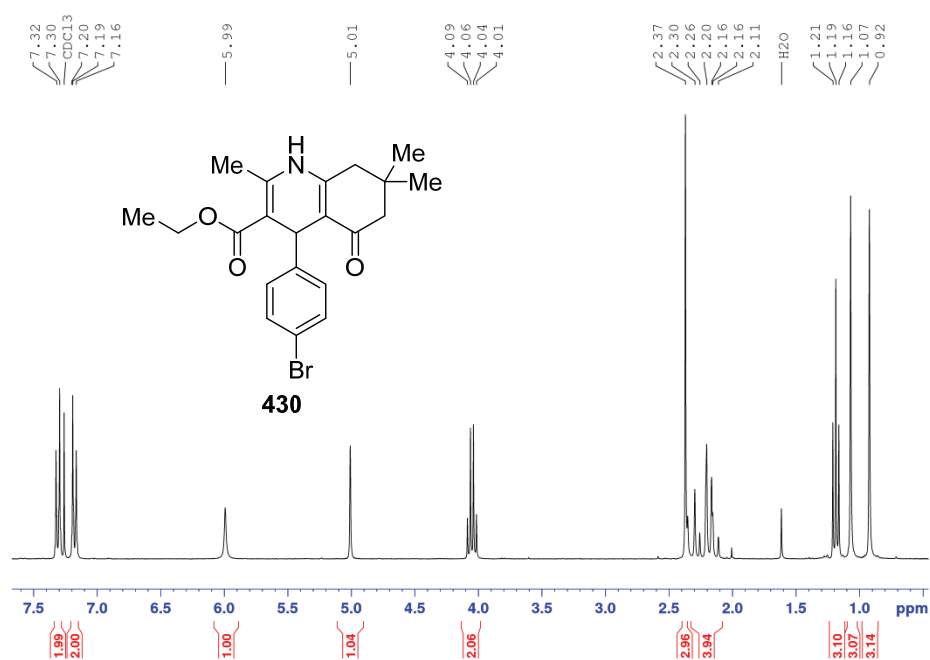


Abbildung 523:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **430** in CDCl<sub>3</sub>

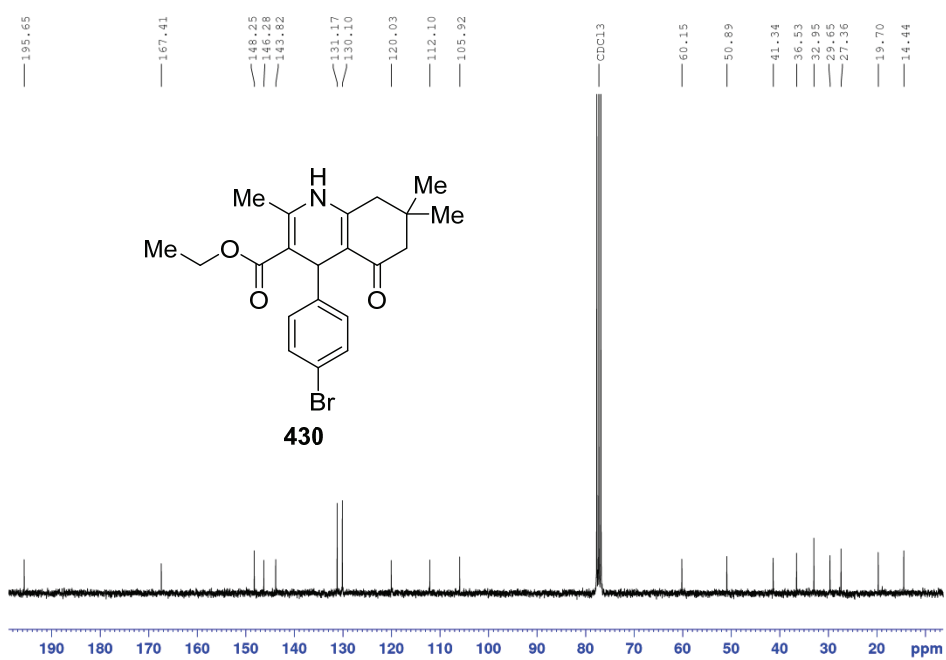


Abbildung 524:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **430** in CDCl<sub>3</sub>

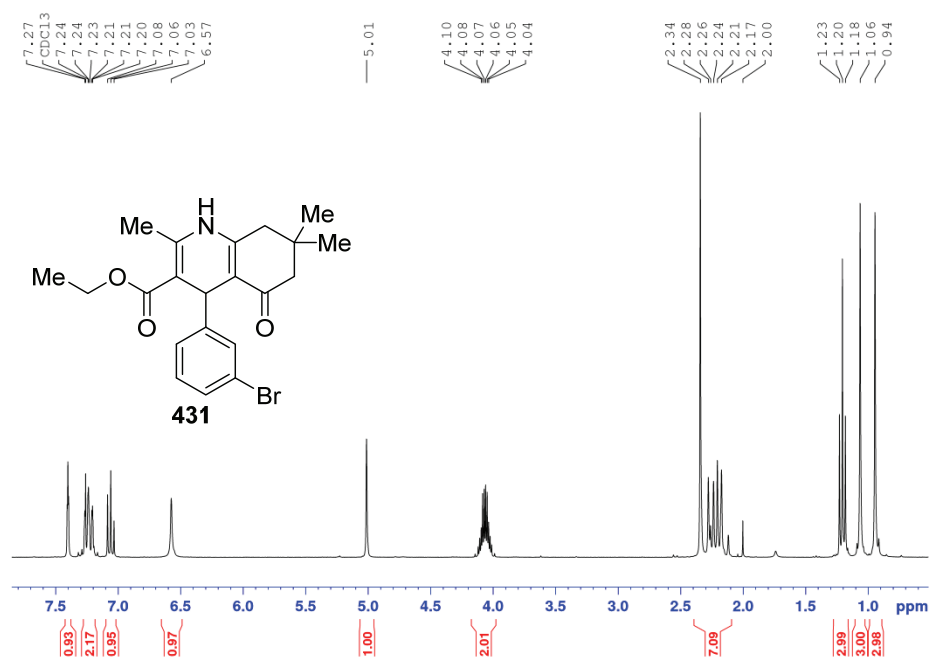


Abbildung 525: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **431** in CDCl<sub>3</sub>

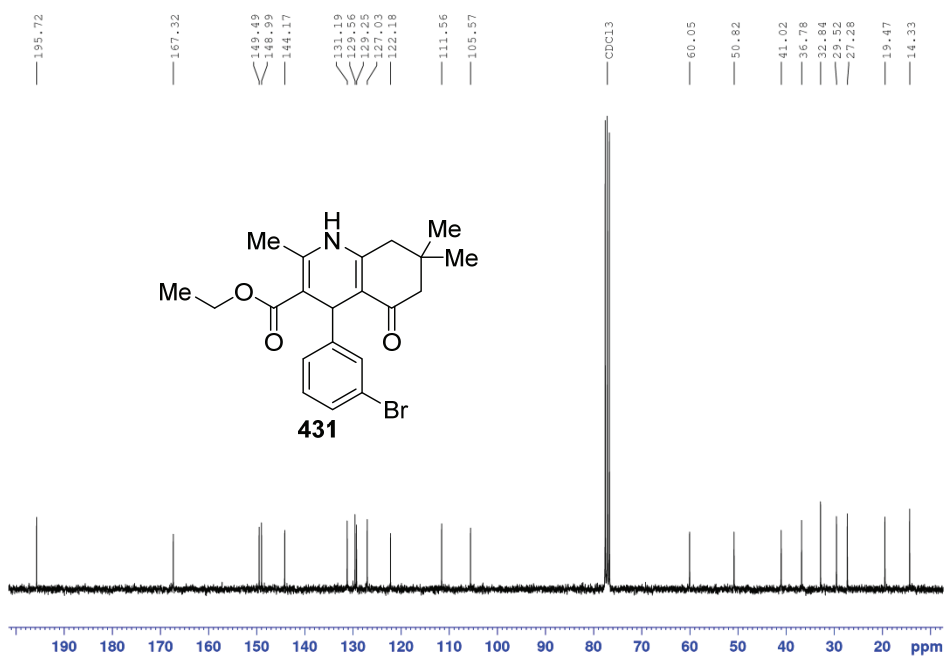


Abbildung 526: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **431** in CDCl<sub>3</sub>

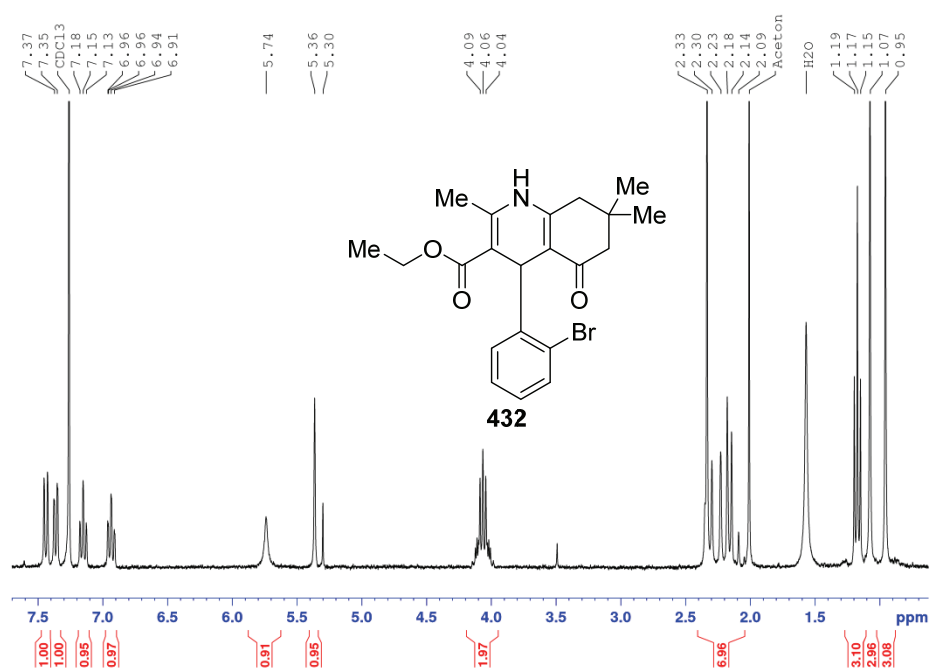


Abbildung 527: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **432** in CDCl<sub>3</sub>

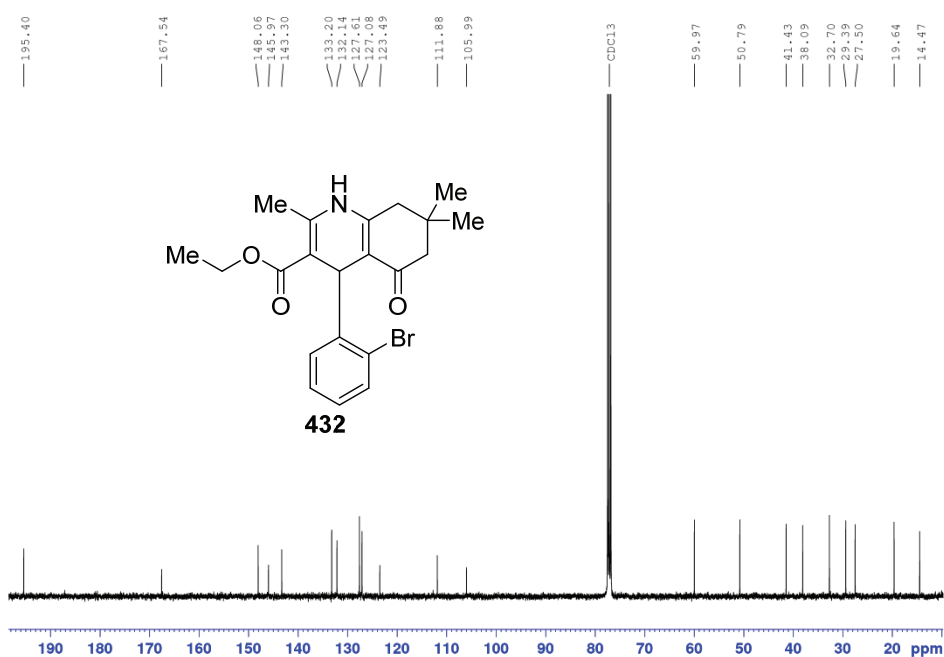


Abbildung 528: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **432** in CDCl<sub>3</sub>



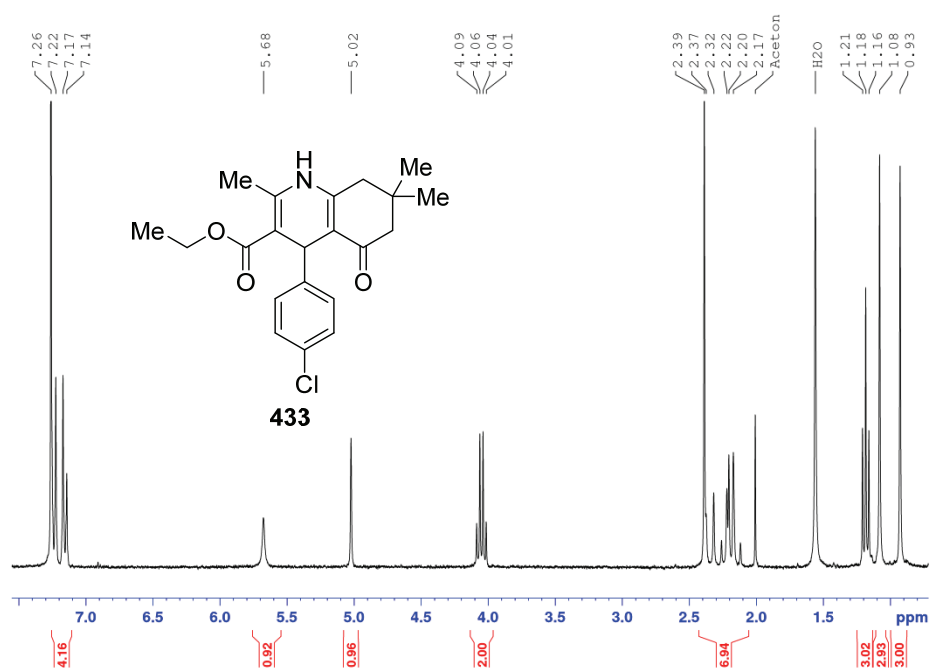


Abbildung 529: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 433 in CDCl<sub>3</sub>

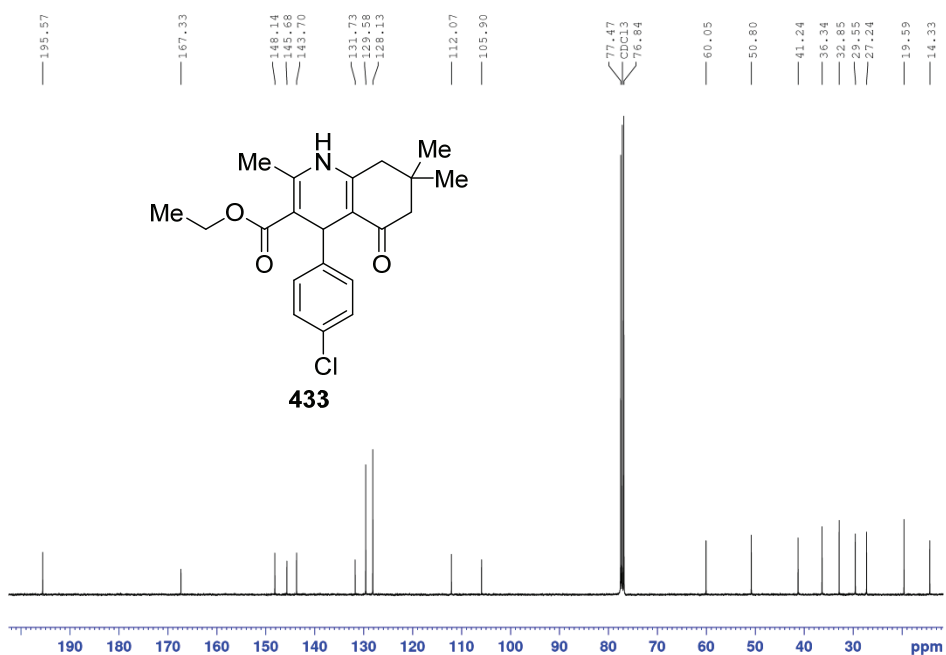


Abbildung 530: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 433 in CDCl<sub>3</sub>

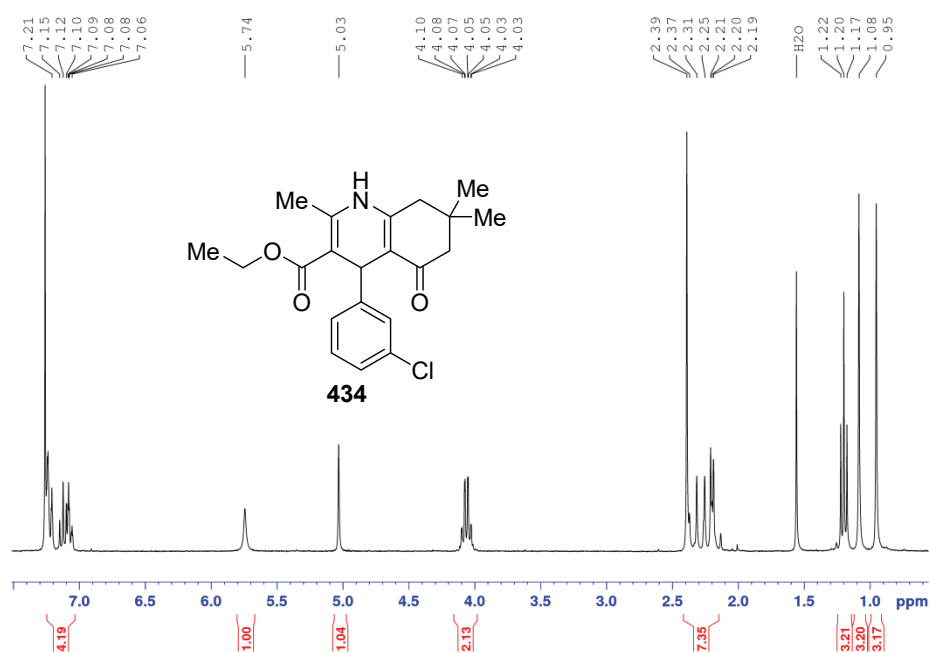


Abbildung 531: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 434 in CDCl<sub>3</sub>

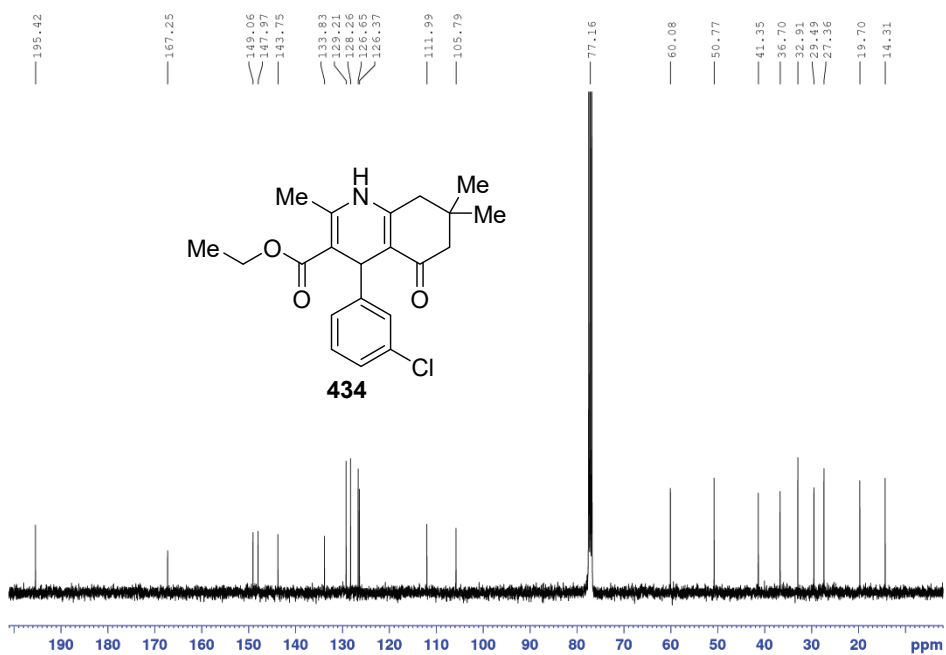
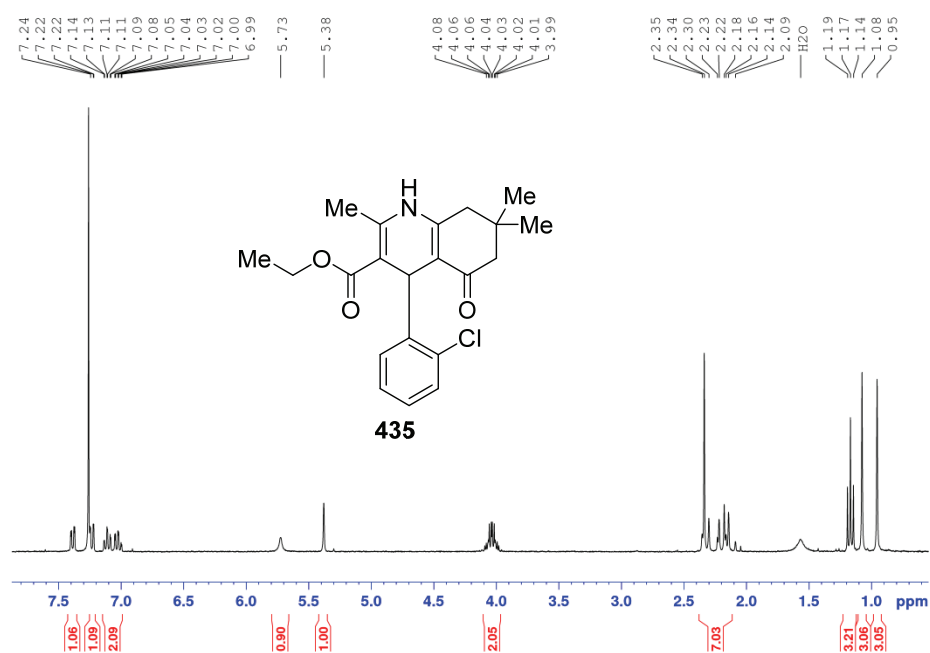


Abbildung 532: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 434 in CDCl<sub>3</sub>



**Abbildung 533:** <sup>1</sup>H-NMR des DHP **435** in CDCl<sub>3</sub>

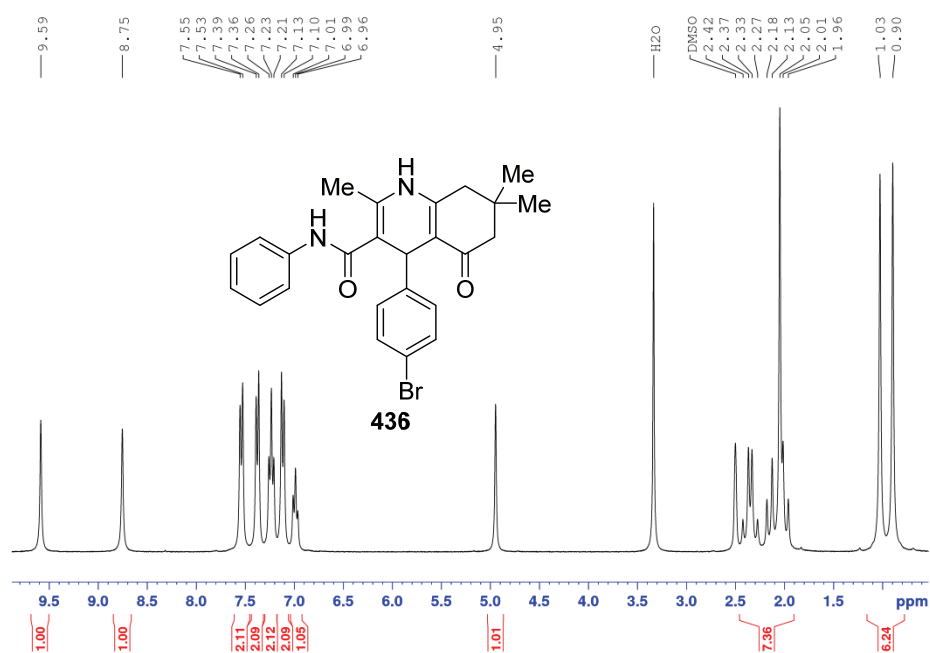


Abbildung 534: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 436 in DMSO

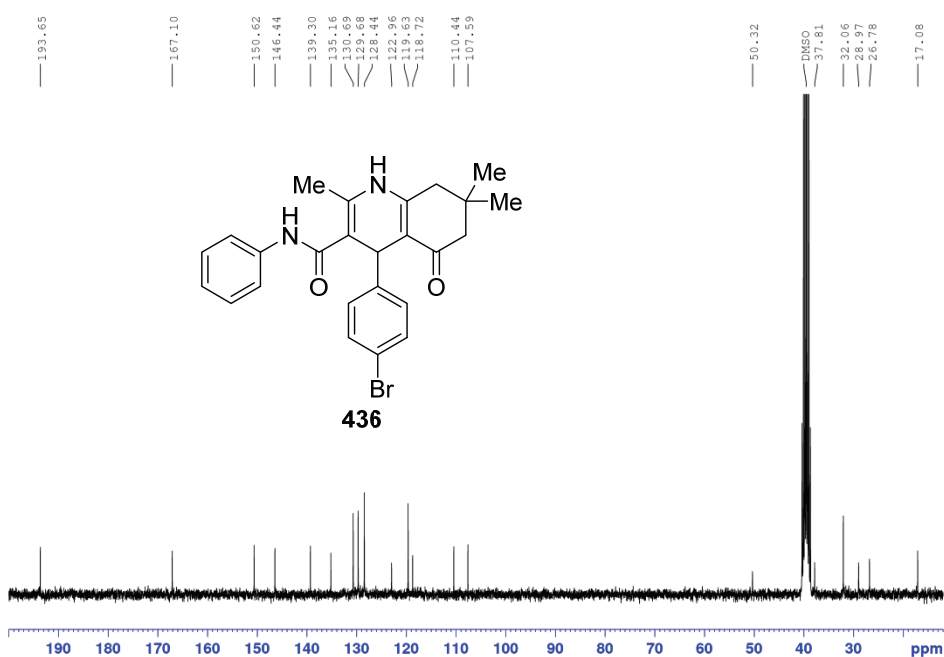


Abbildung 535: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 436 in DMSO

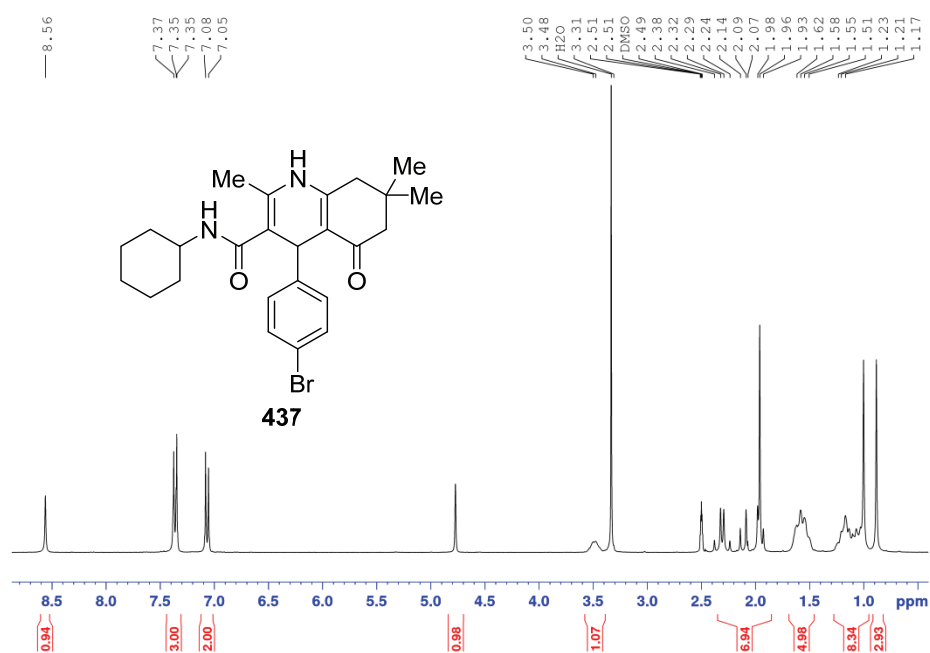


Abbildung 536: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 437 in DMSO

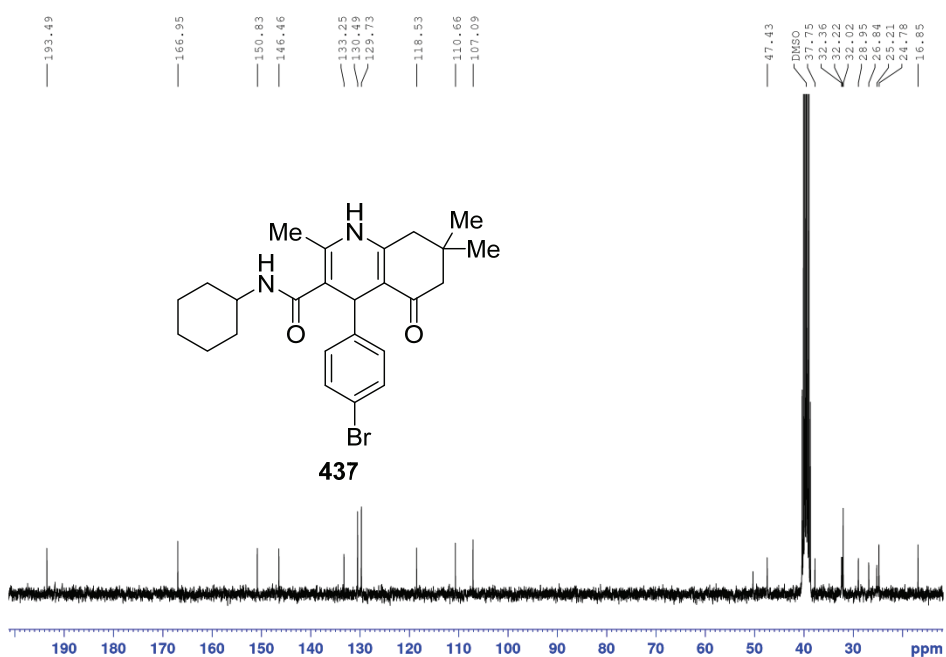


Abbildung 537: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 437 in DMSO

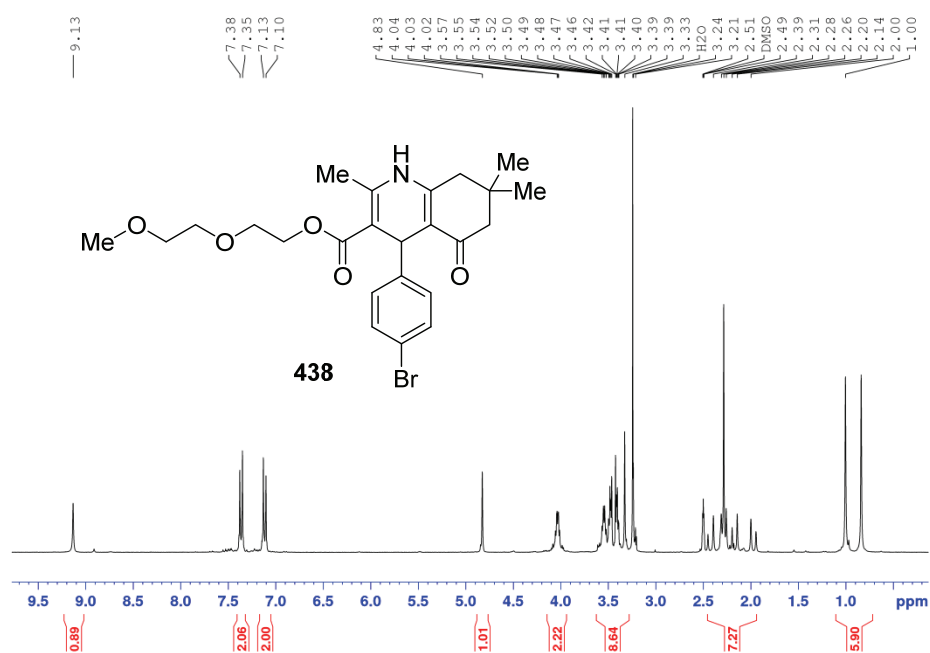


Abbildung 538: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 438 in DMSO

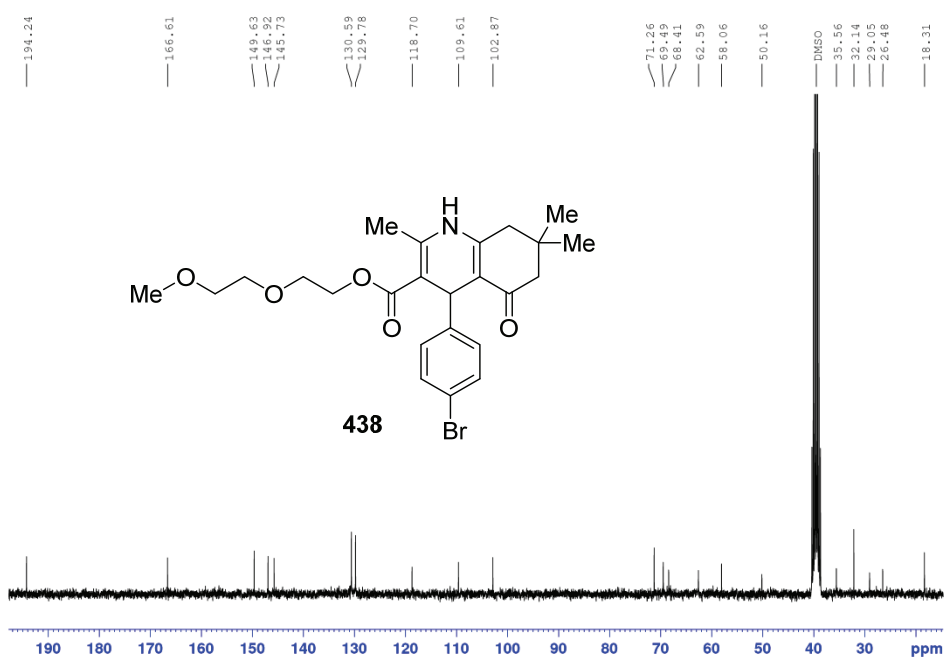


Abbildung 539: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 438 in DMSO

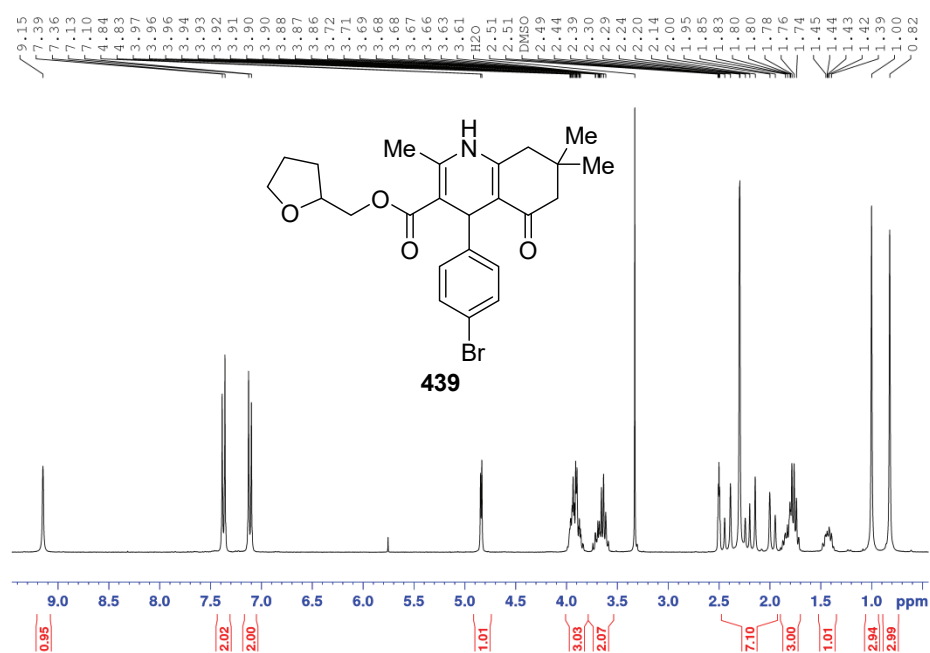


Abbildung 540: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 439 in DMSO

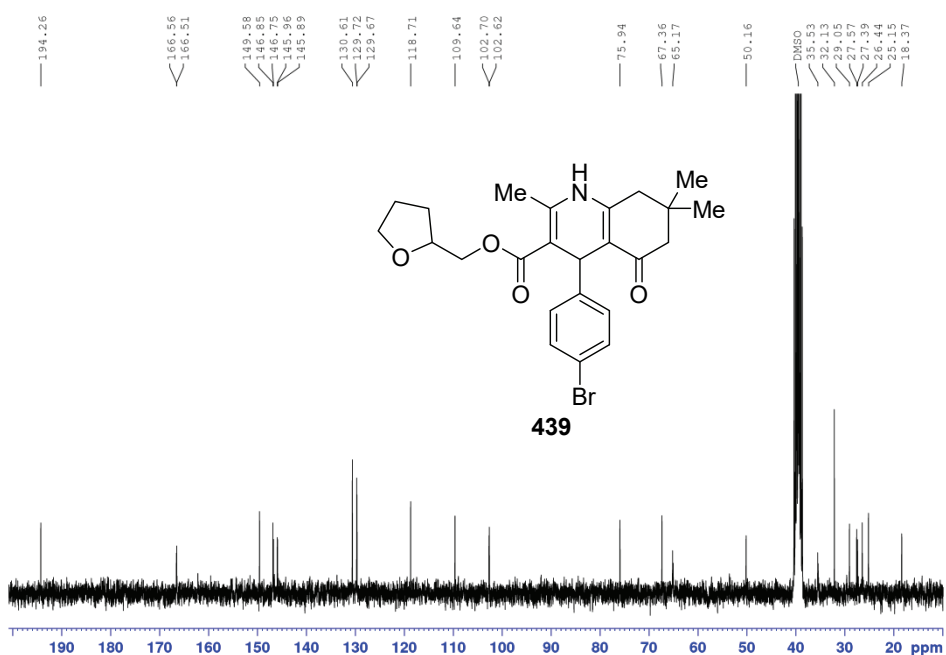


Abbildung 541: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 439 in DMSO

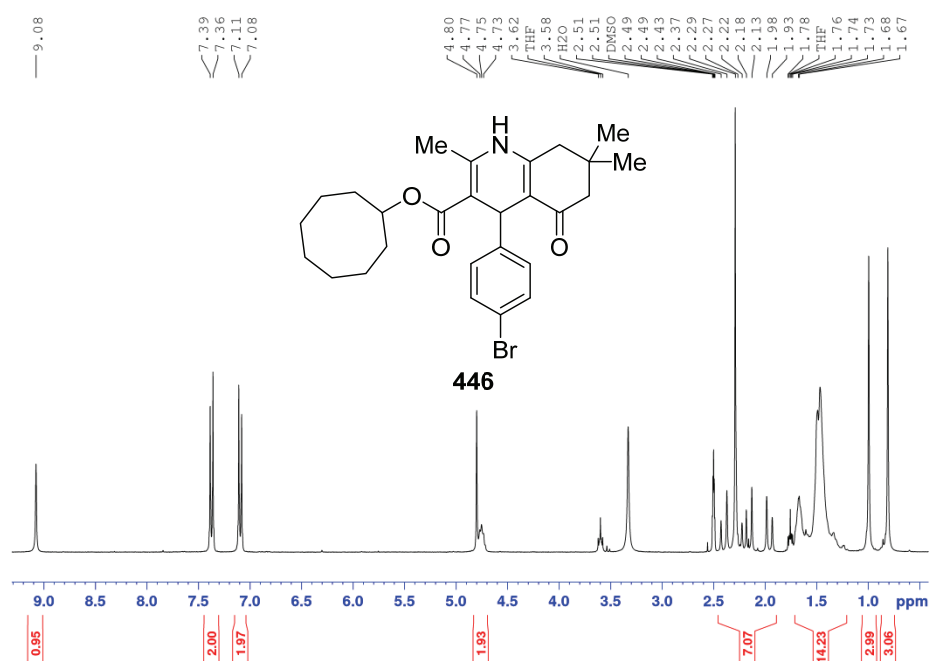


Abbildung 542: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 446 in DMSO

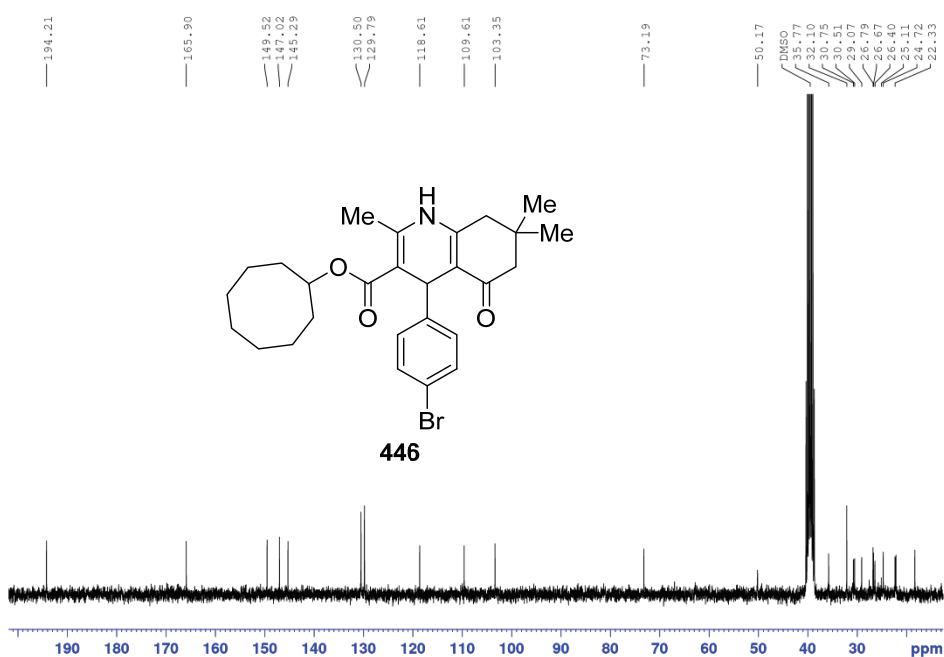


Abbildung 543: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 446 in DMSO



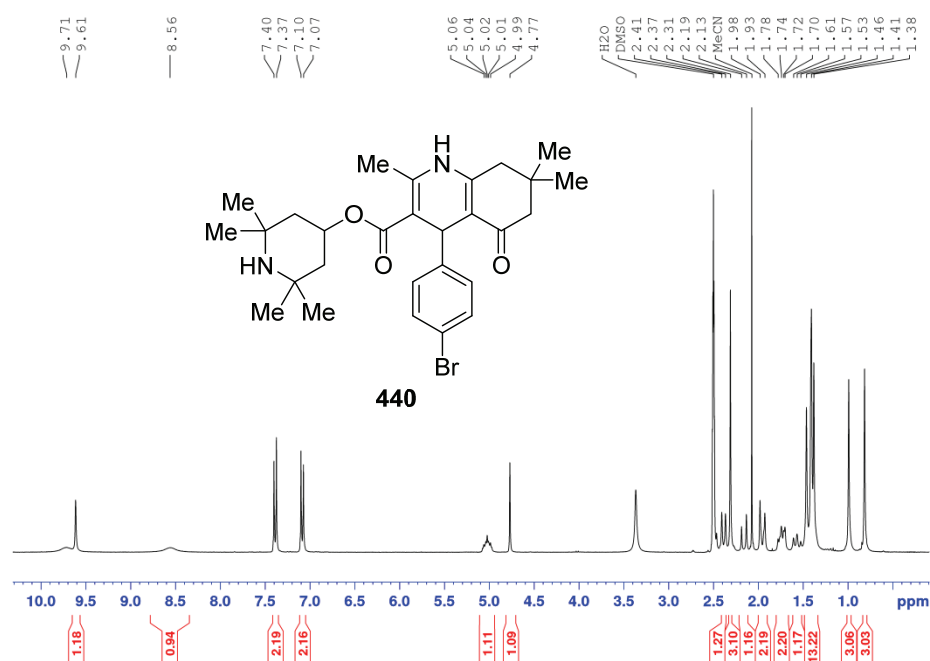


Abbildung 544: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 440 in DMSO

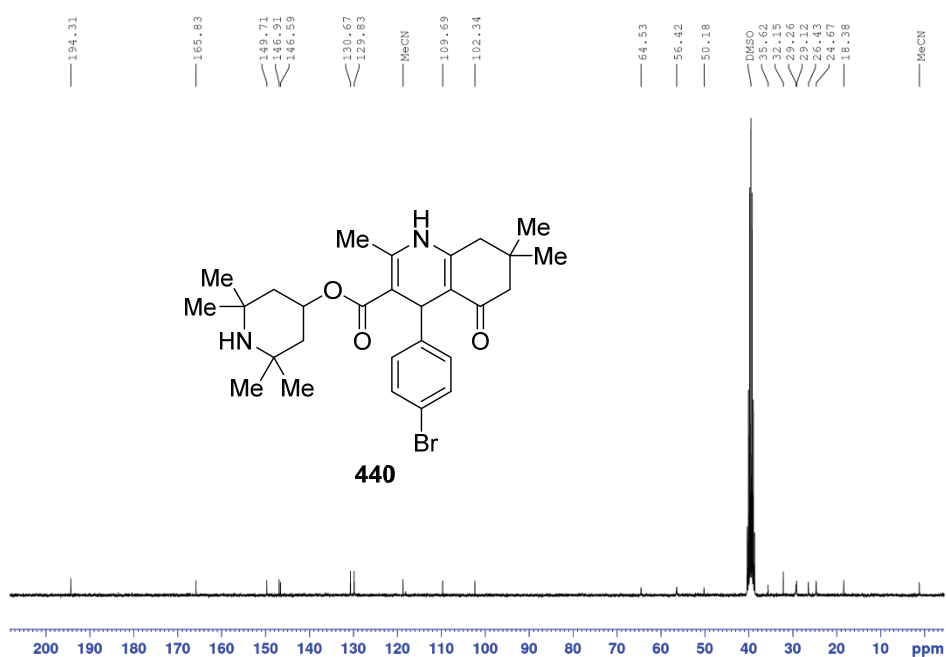


Abbildung 545: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 440 in DMSO

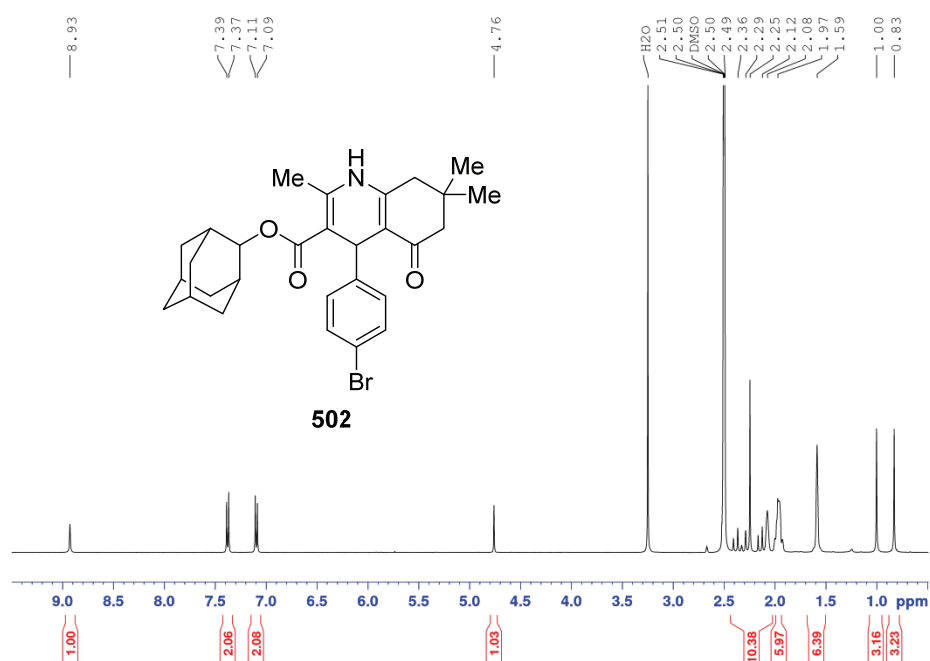


Abbildung 546: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **502** in DMSO

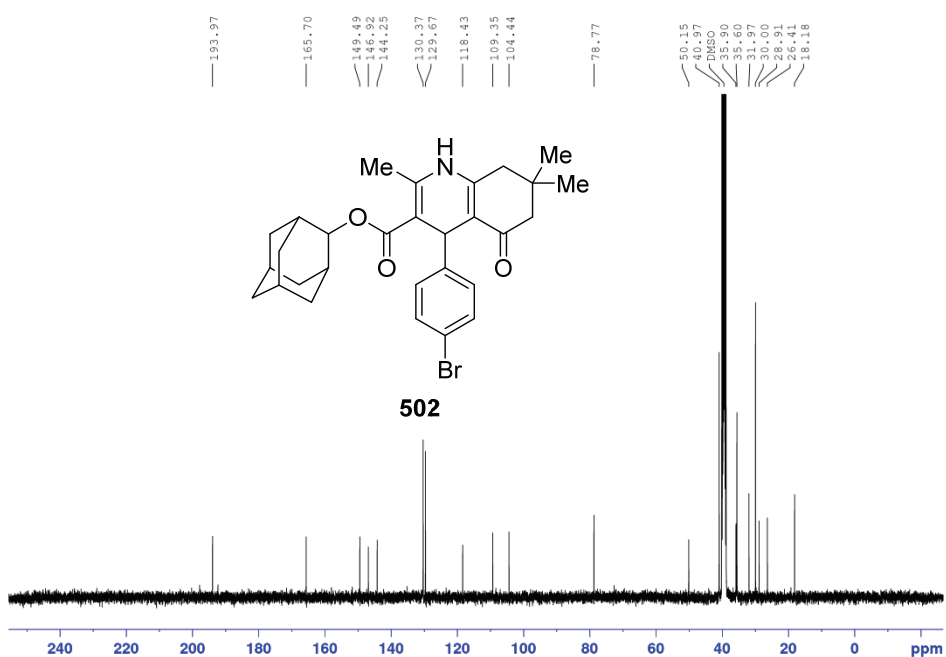


Abbildung 547: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **502** in DMSO

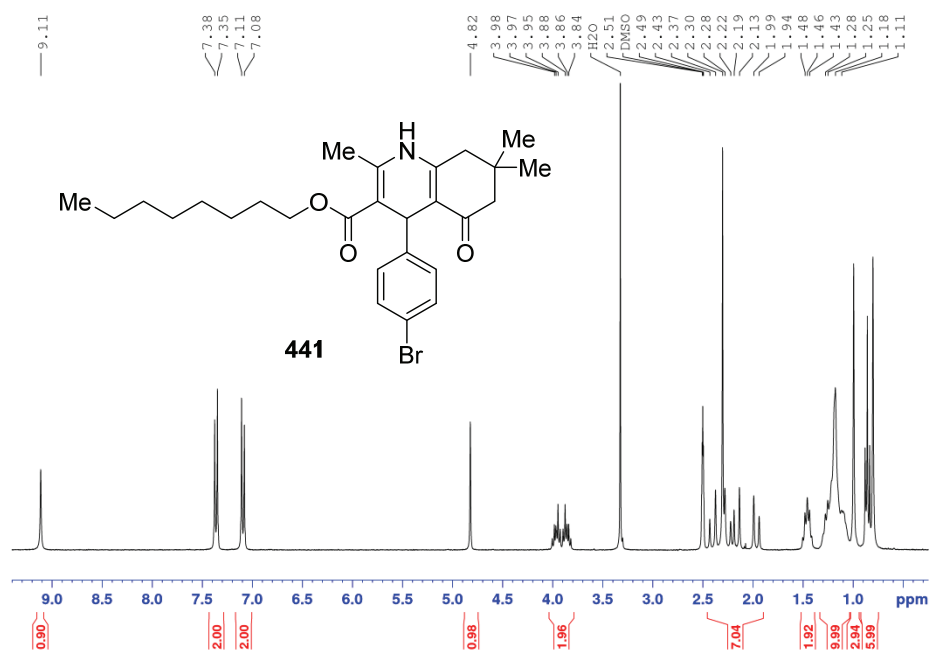


Abbildung 548:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP 441 in DMSO

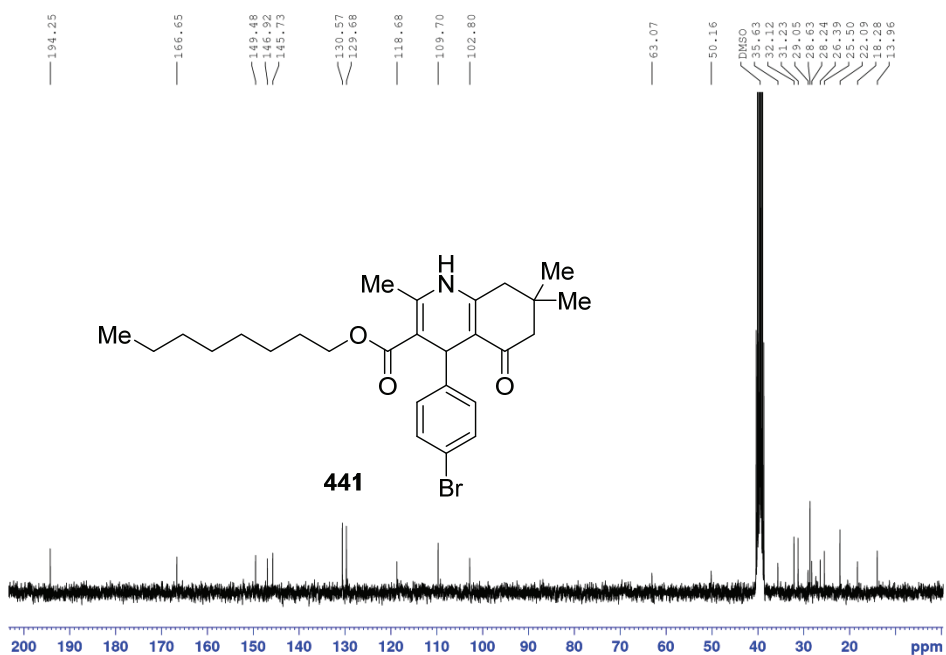


Abbildung 549:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP 441 in DMSO

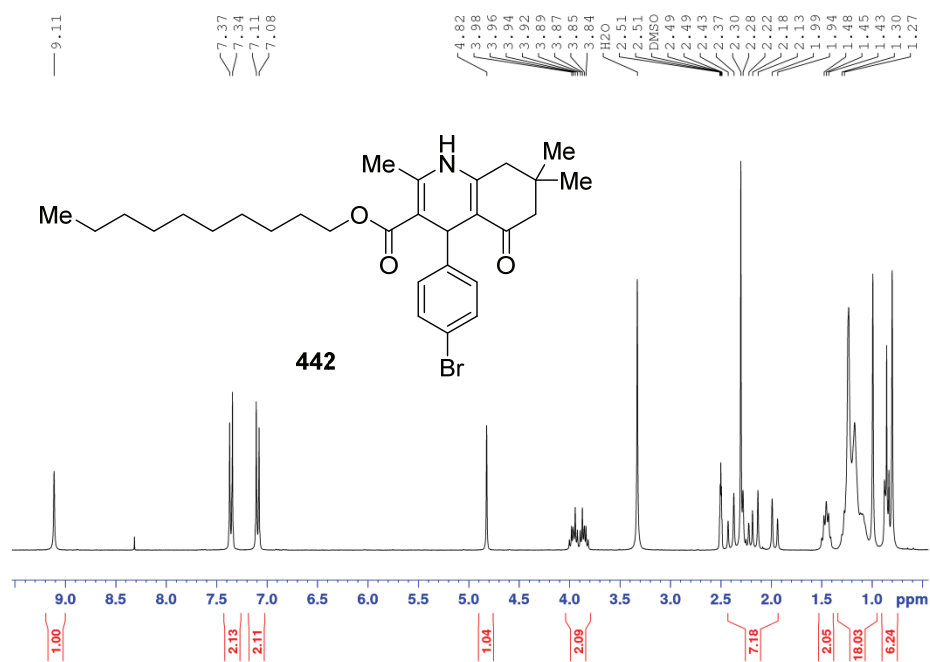


Abbildung 550: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **442** in DMSO

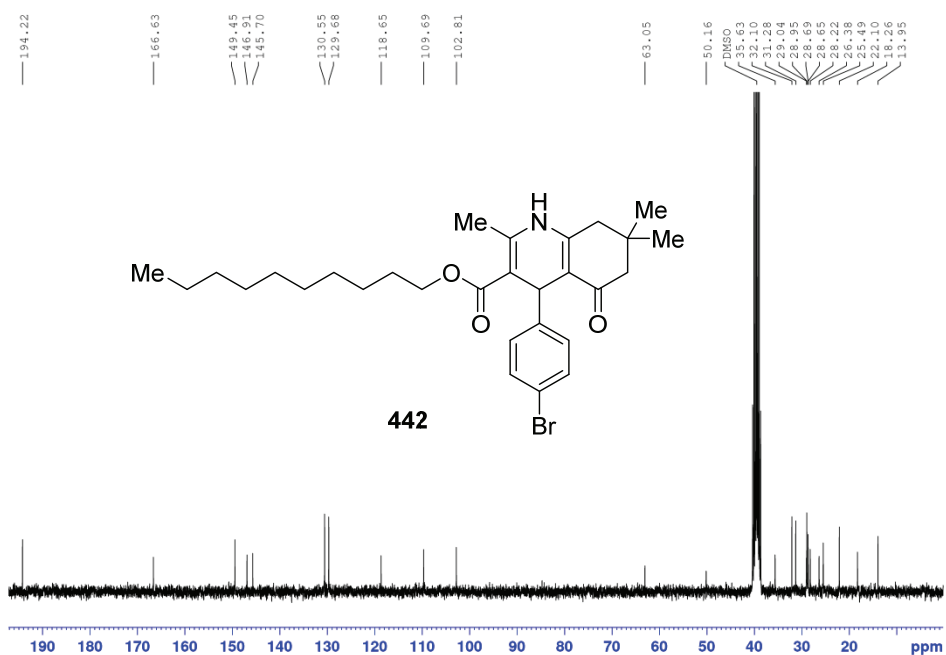


Abbildung 551: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **442** in DMSO

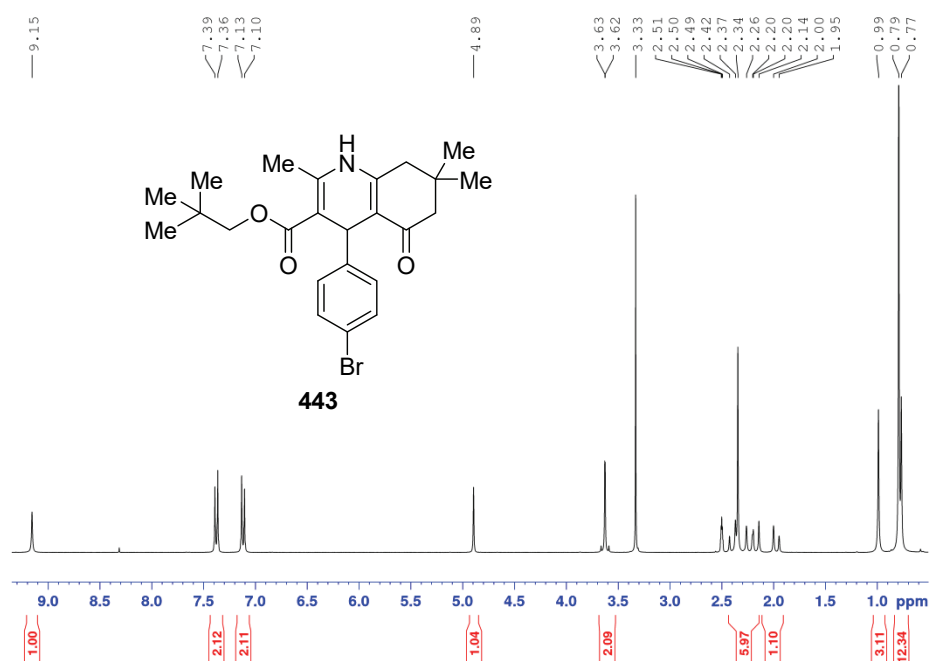


Abbildung 552: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **443** in DMSO

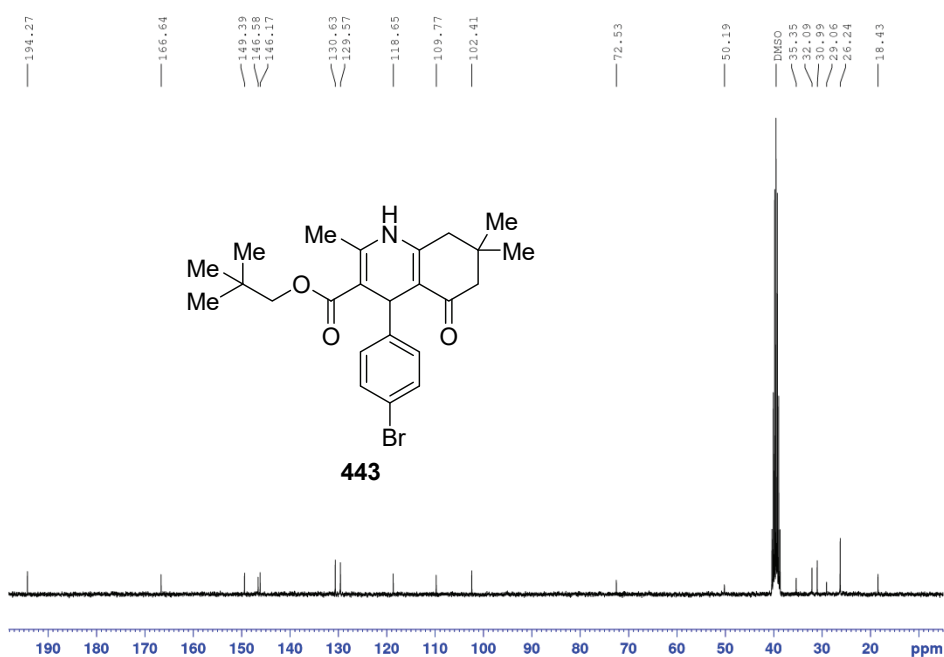


Abbildung 553: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **443** in DMSO

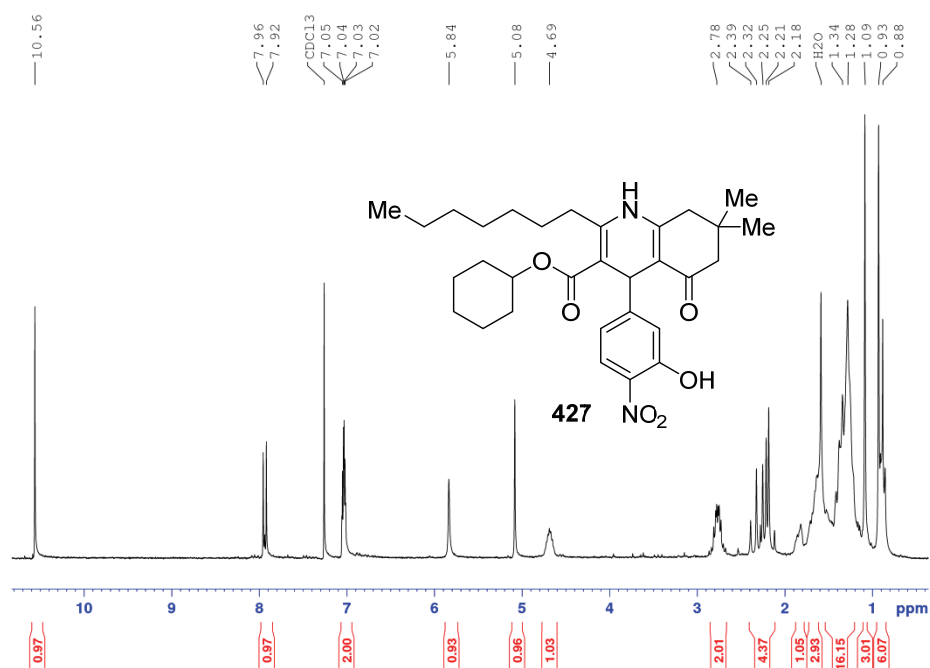


Abbildung 554: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 427 in CDCl<sub>3</sub>

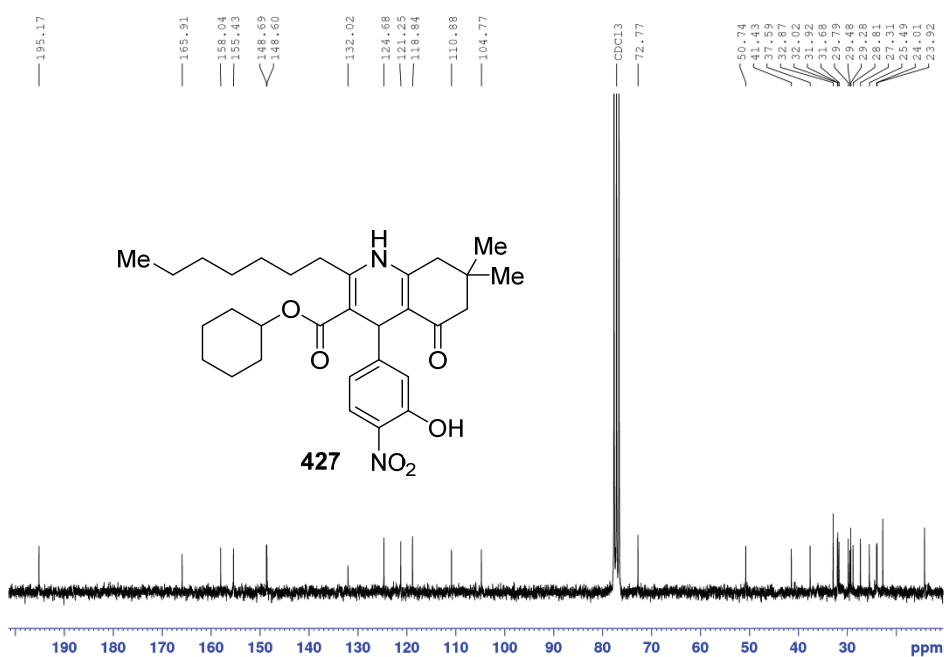


Abbildung 555: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 427 in CDCl<sub>3</sub>

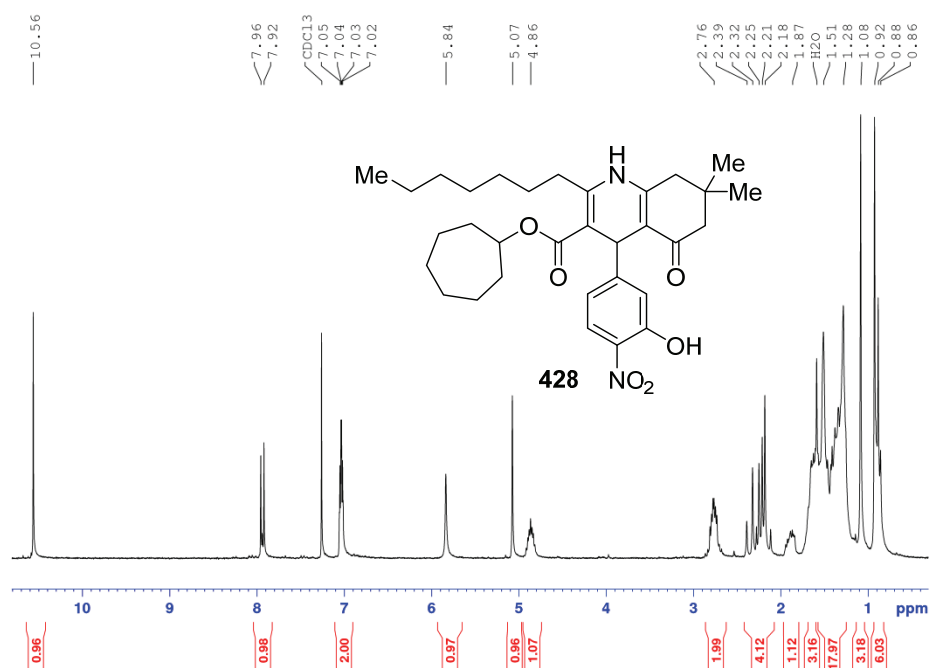


Abbildung 556: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **428** in CDCl<sub>3</sub>

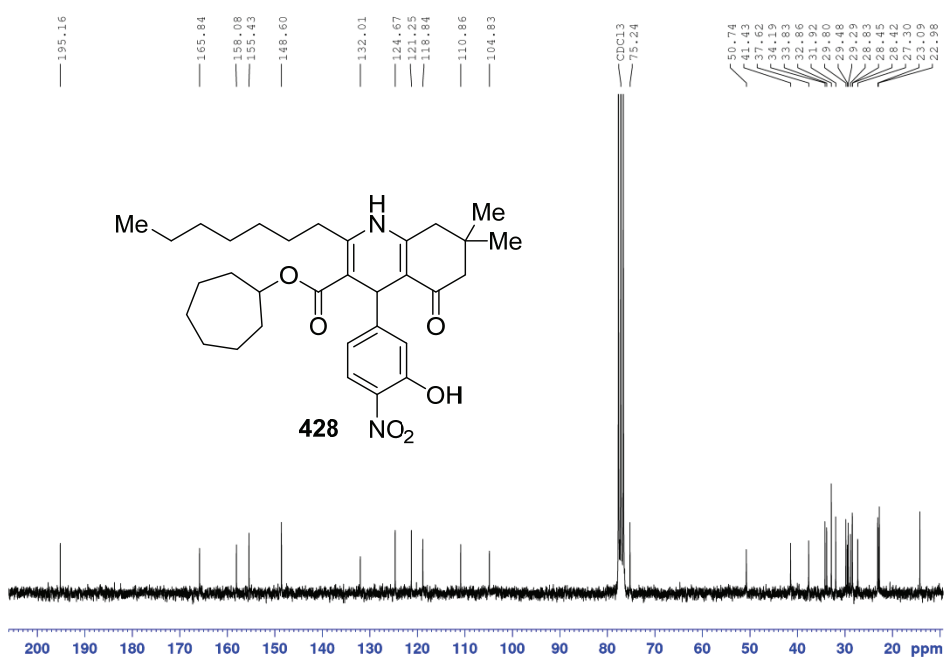


Abbildung 557: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **428** in CDCl<sub>3</sub>

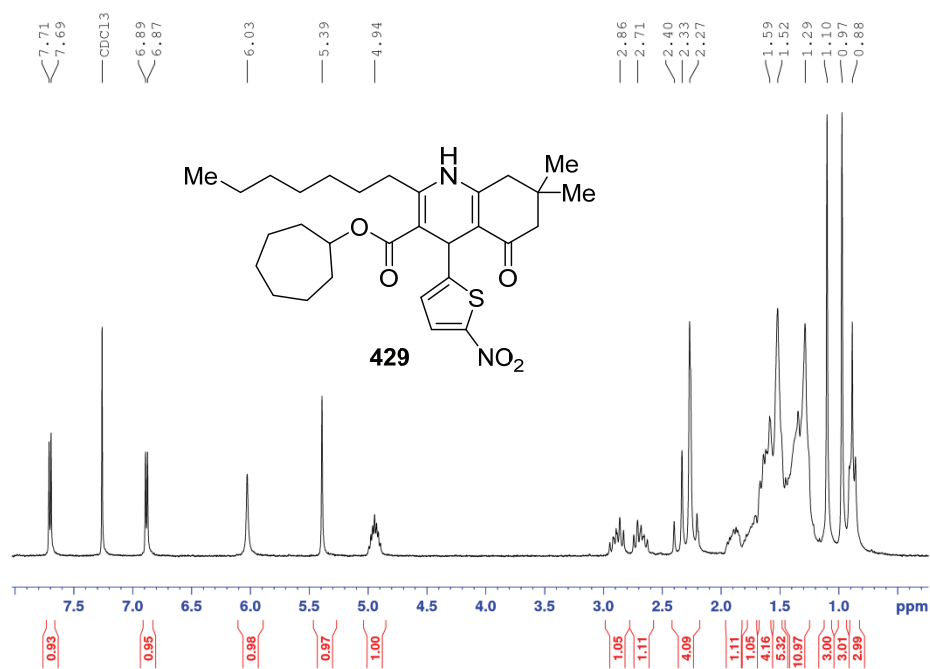


Abbildung 558: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **429** in CDCl<sub>3</sub>

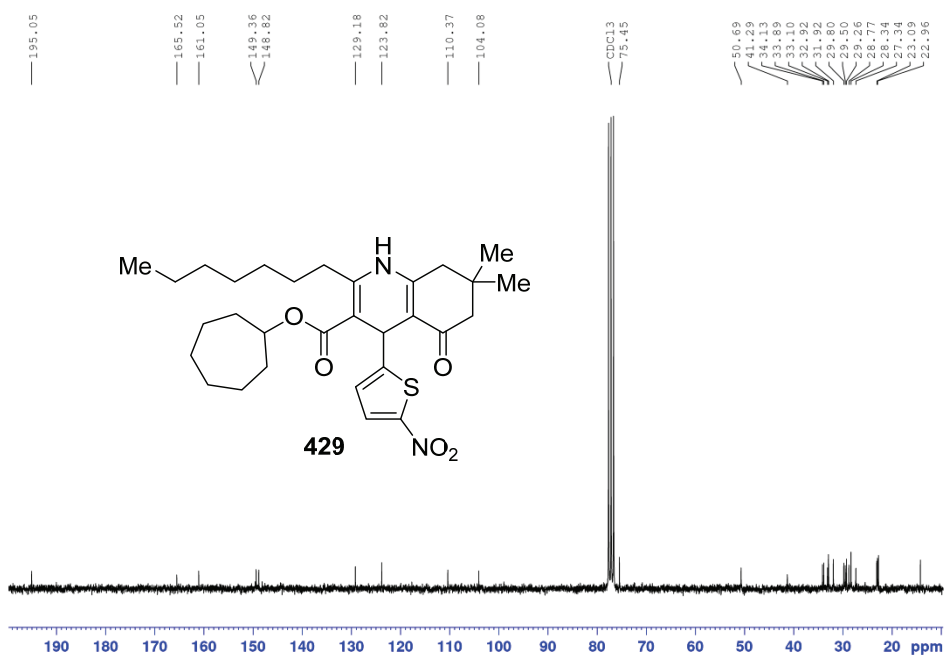


Abbildung 559: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **429** in CDCl<sub>3</sub>



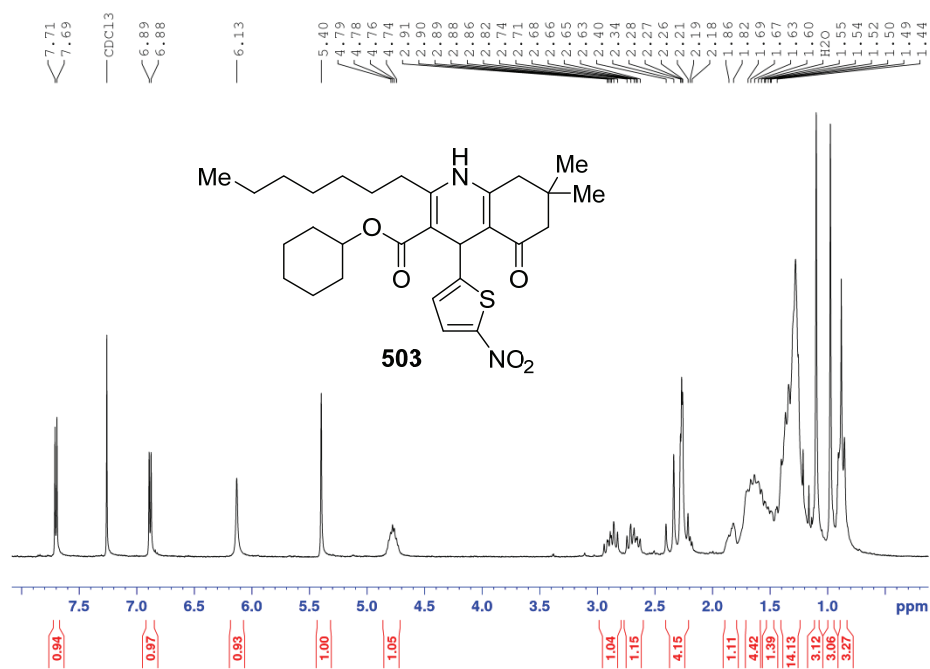


Abbildung 560: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **503** in CDCl<sub>3</sub>

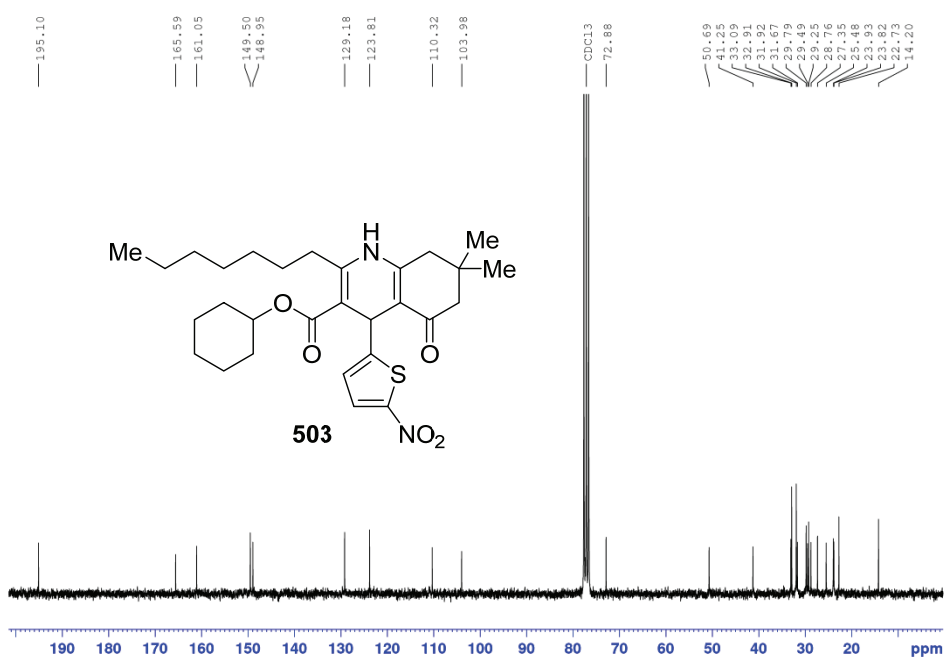


Abbildung 561: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **503** in CDCl<sub>3</sub>

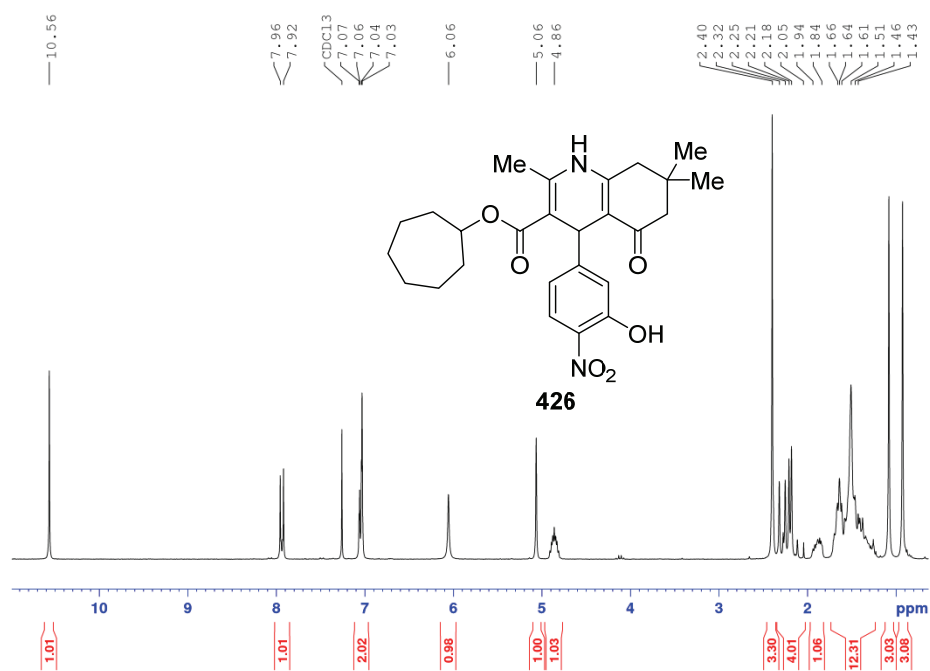


Abbildung 562: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 426 in CDCl<sub>3</sub>

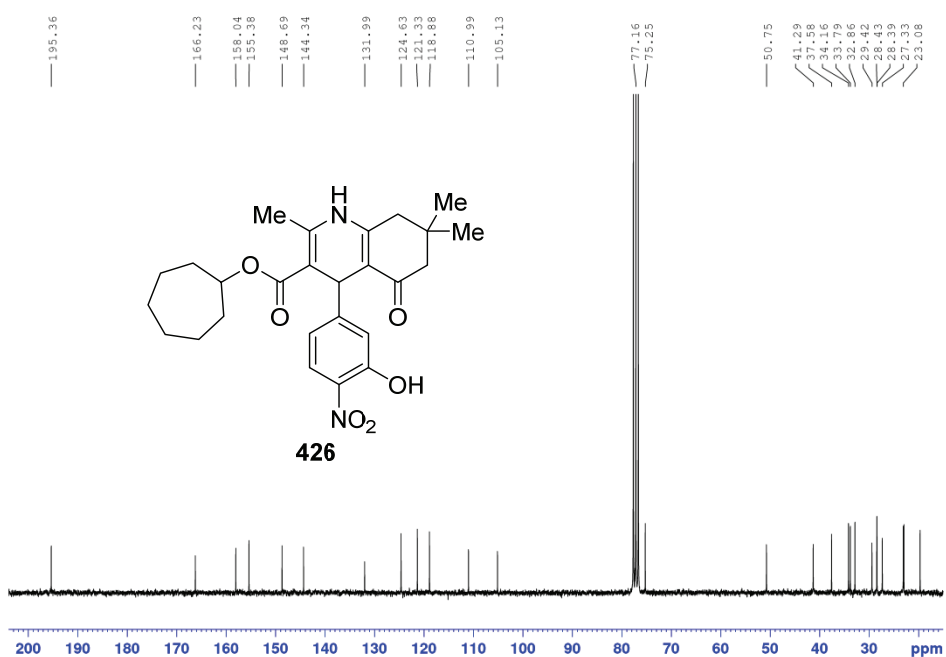


Abbildung 563: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 426 in CDCl<sub>3</sub>

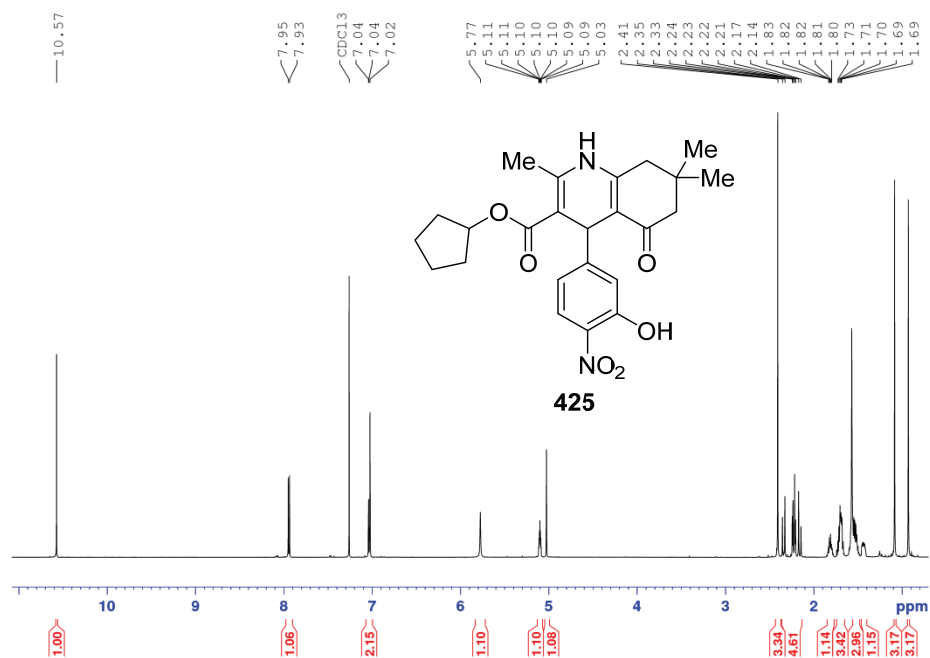


Abbildung 564: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **425** in CDCl<sub>3</sub>

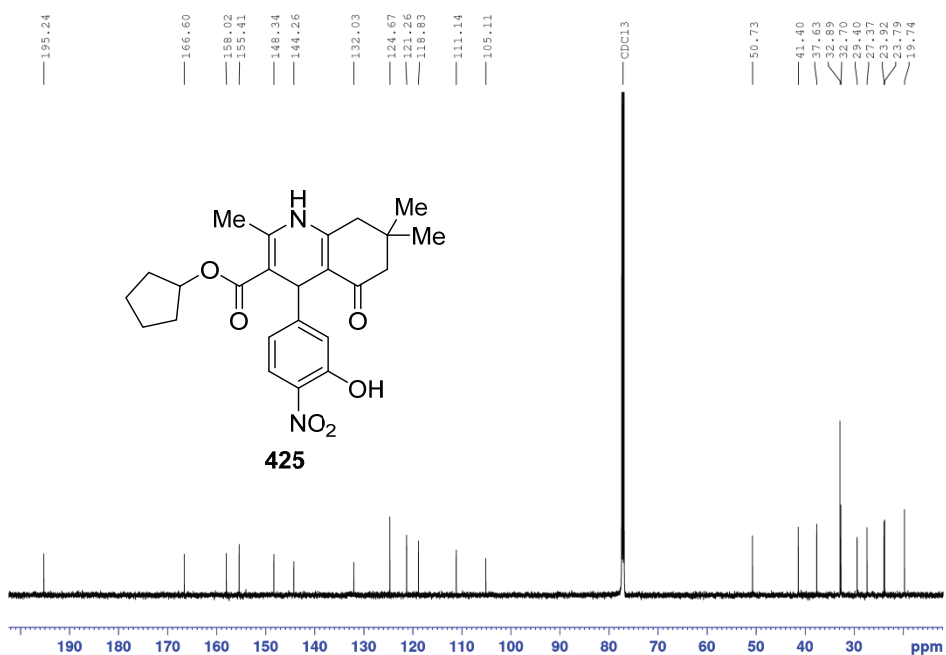


Abbildung 565: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **425** in CDCl<sub>3</sub>

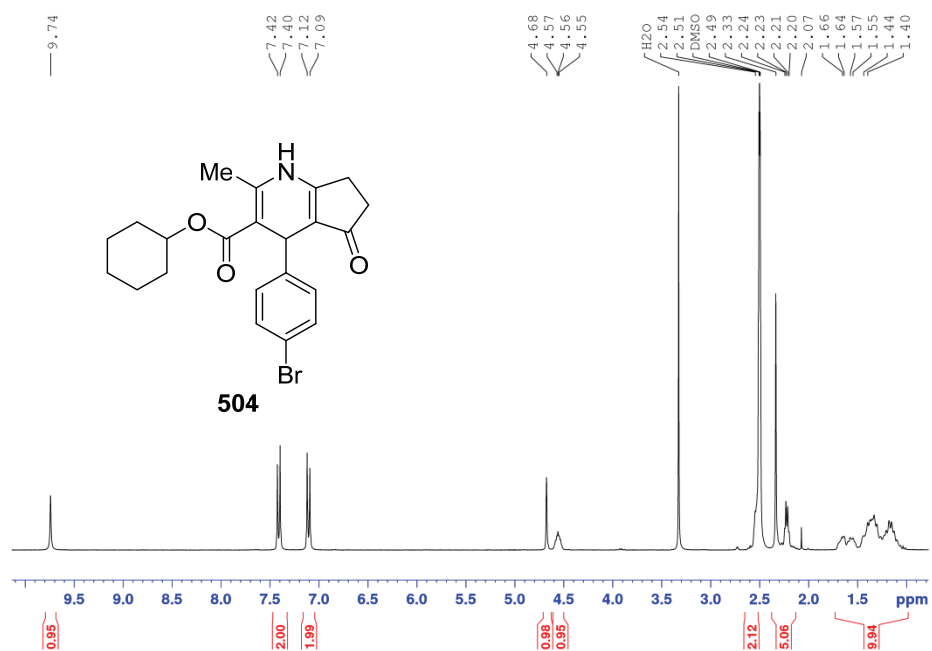


Abbildung 566:  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **504** in DMSO

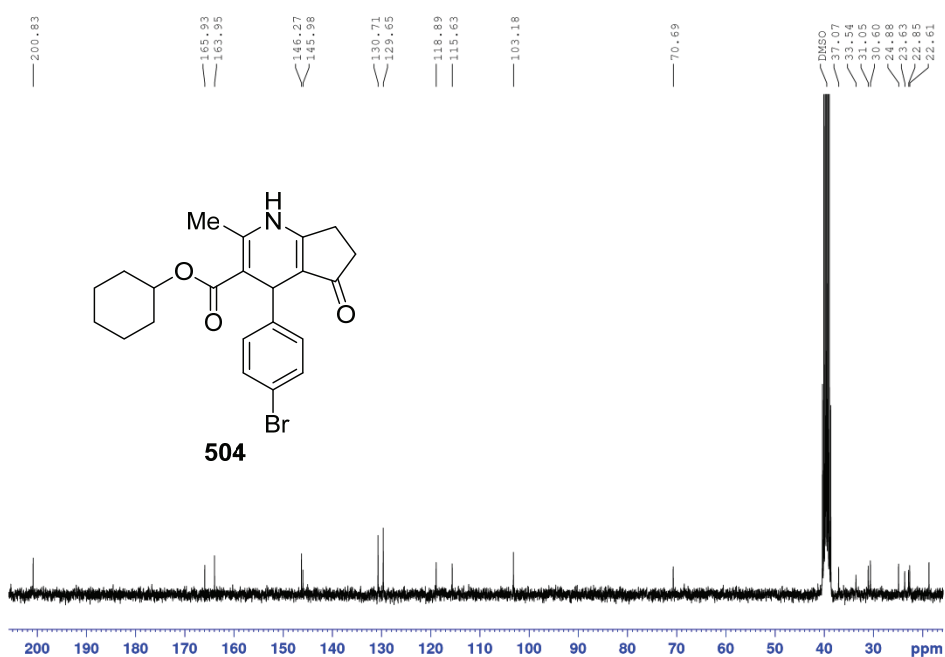


Abbildung 567:  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **504** in DMSO

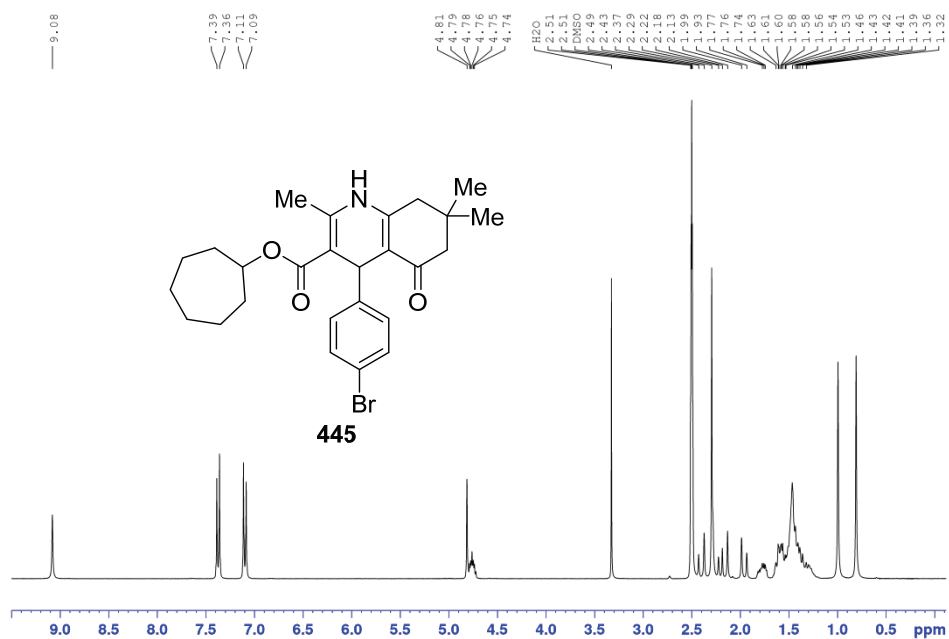


Abbildung 568: <sup>1</sup>H-NMR des DHP **445** in DMSO

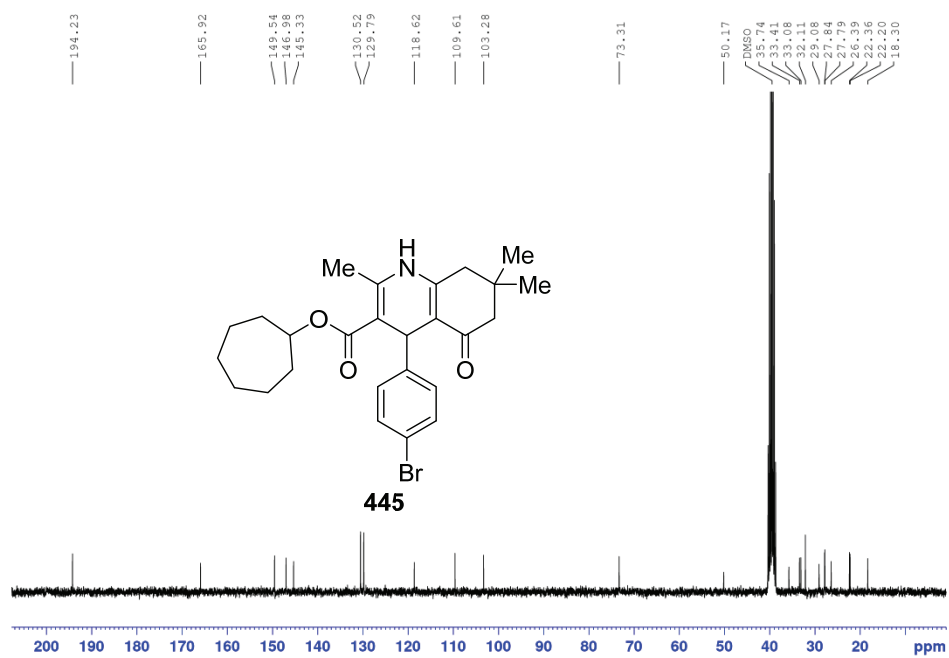


Abbildung 569: <sup>13</sup>C-NMR des DHP **445** in DMSO

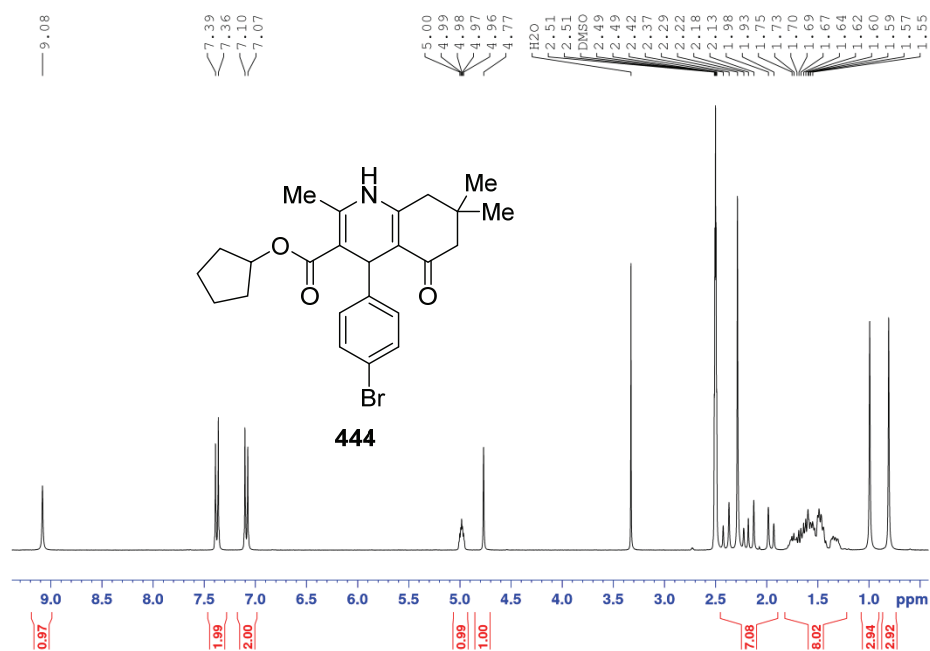


Abbildung 570: <sup>1</sup>H-NMR des DHP 444 in DMSO

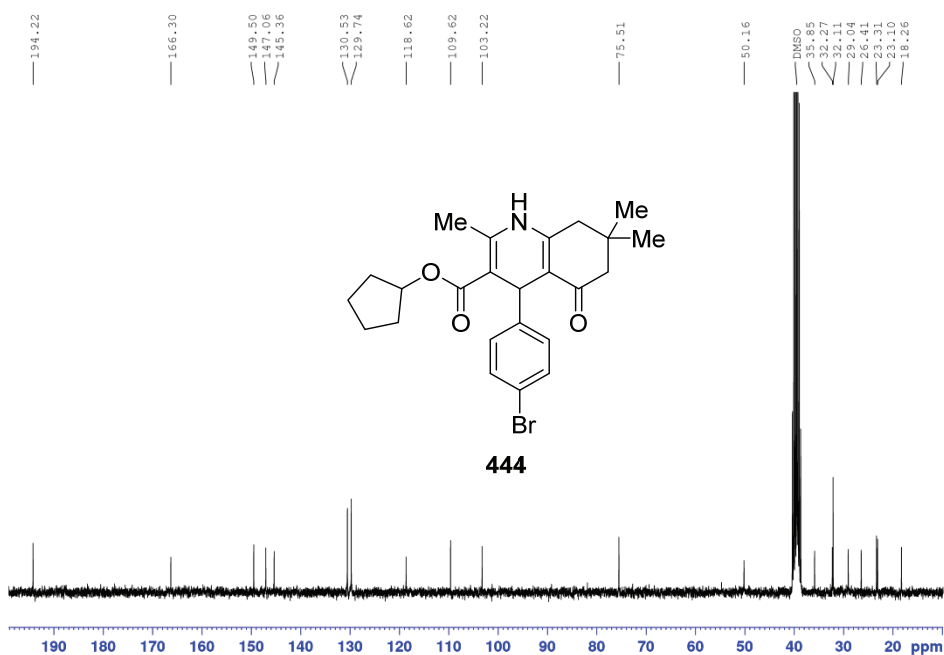
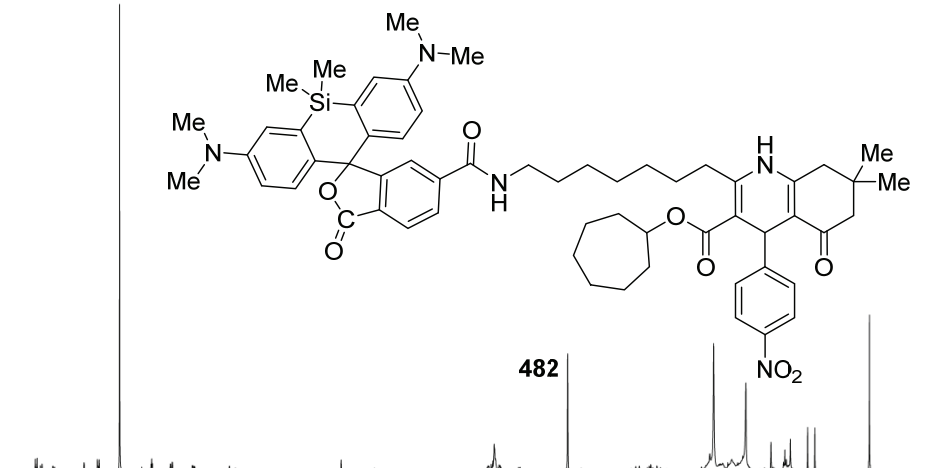
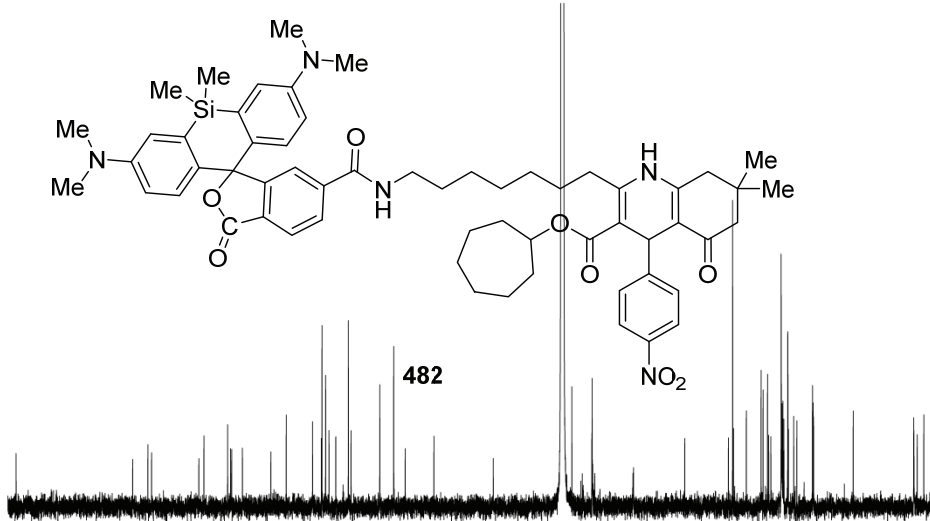


Abbildung 571: <sup>13</sup>C-NMR des DHP 444 in DMSO



**Abbildung 572:**  $^1\text{H}$ -NMR der molekularen Sonde **482** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 573:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der molekularen Sonde **482** in  $\text{CDCl}_3$

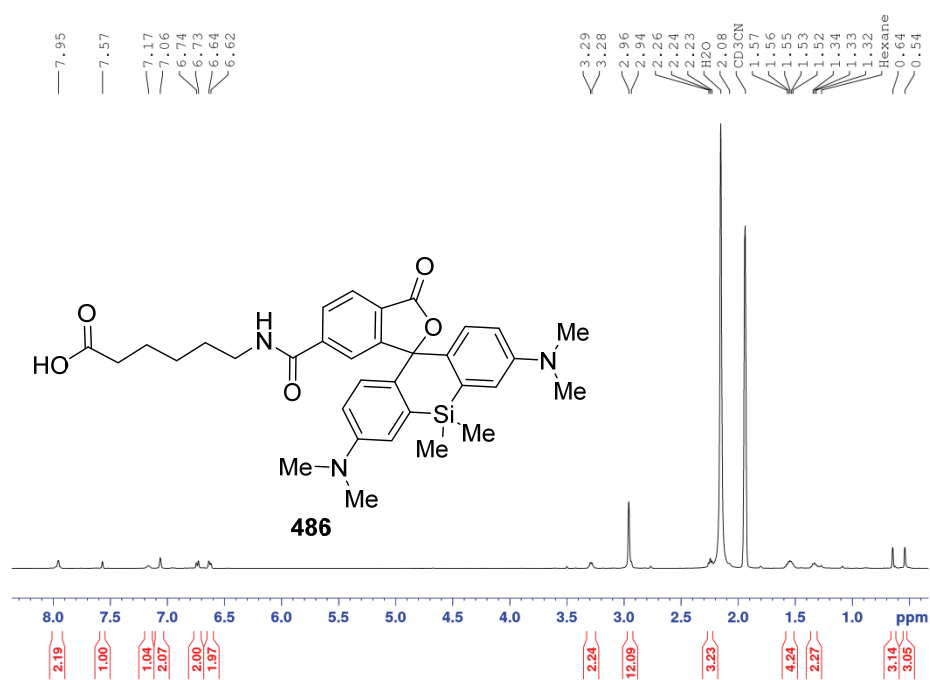


Abbildung 574: <sup>1</sup>H-NMR der Carbonsäure **486** in MeCN

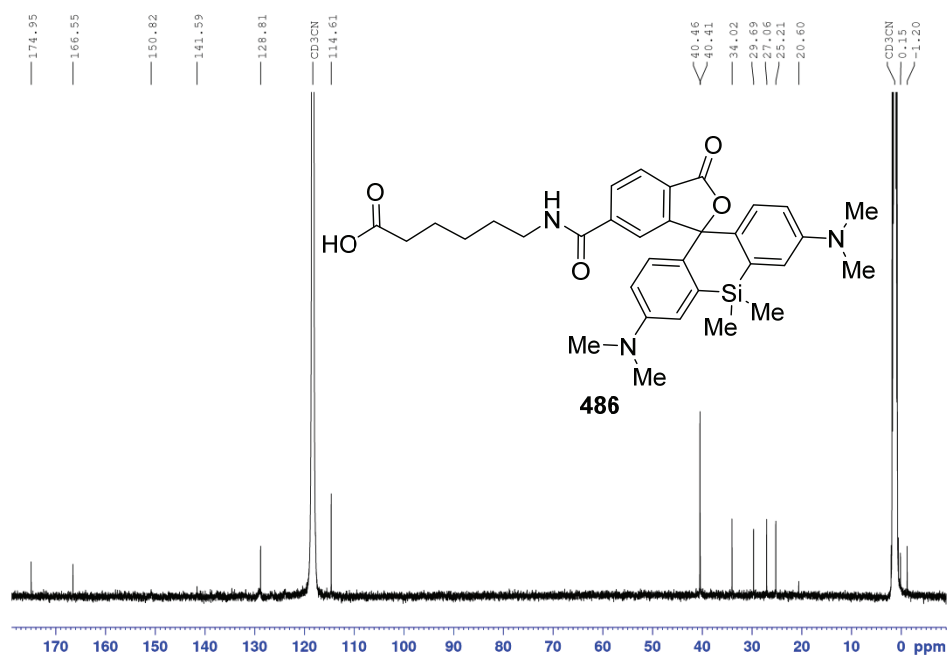


Abbildung 575: <sup>13</sup>C-NMR der Carbonsäure **486** in MeCN



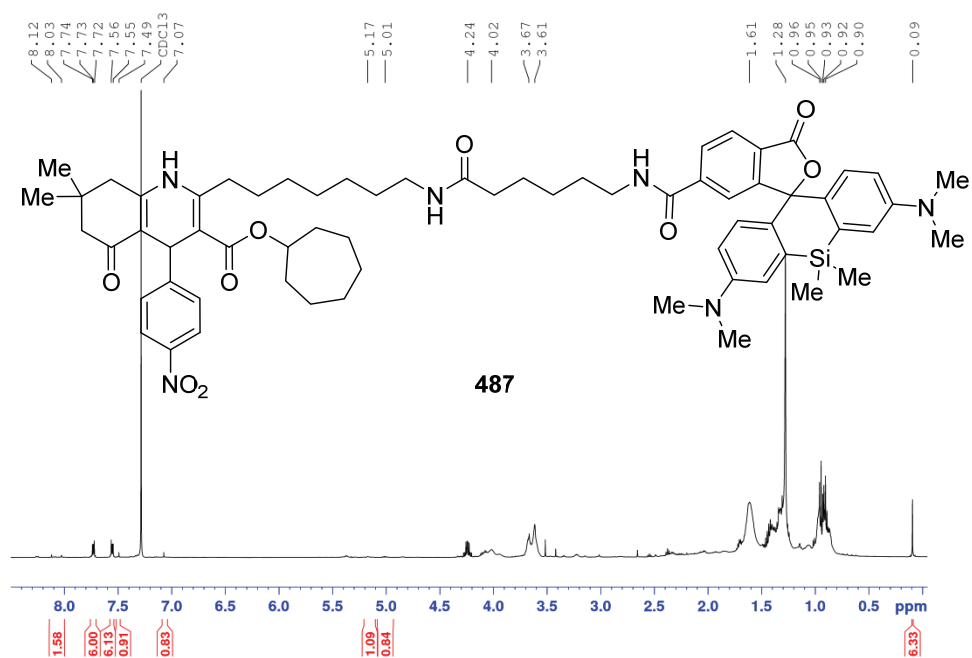


Abbildung 576: <sup>1</sup>H-NMR der molekularen Sonde **487** in CDCl<sub>3</sub>

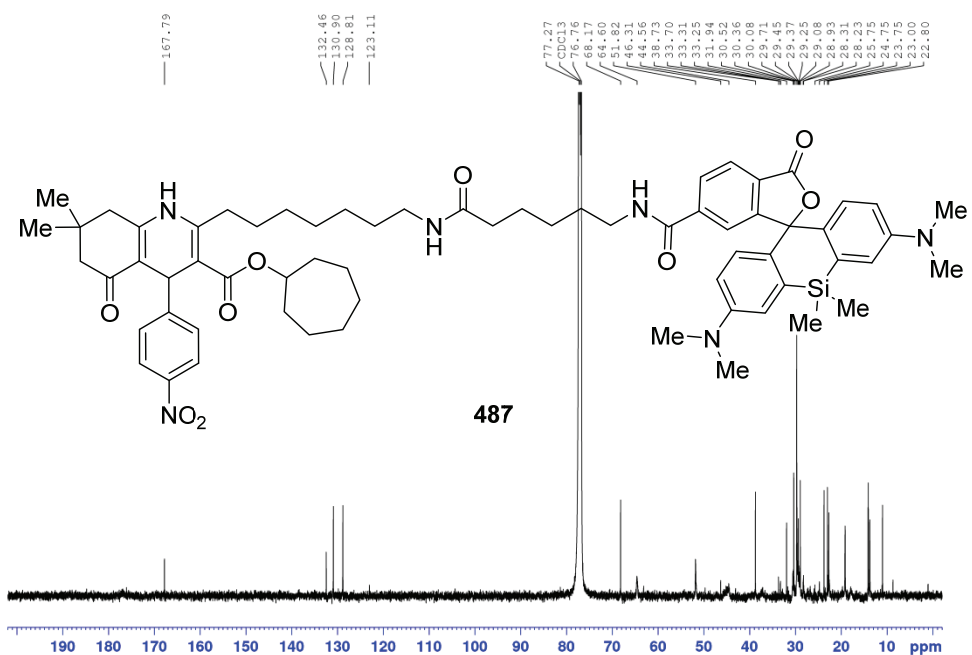
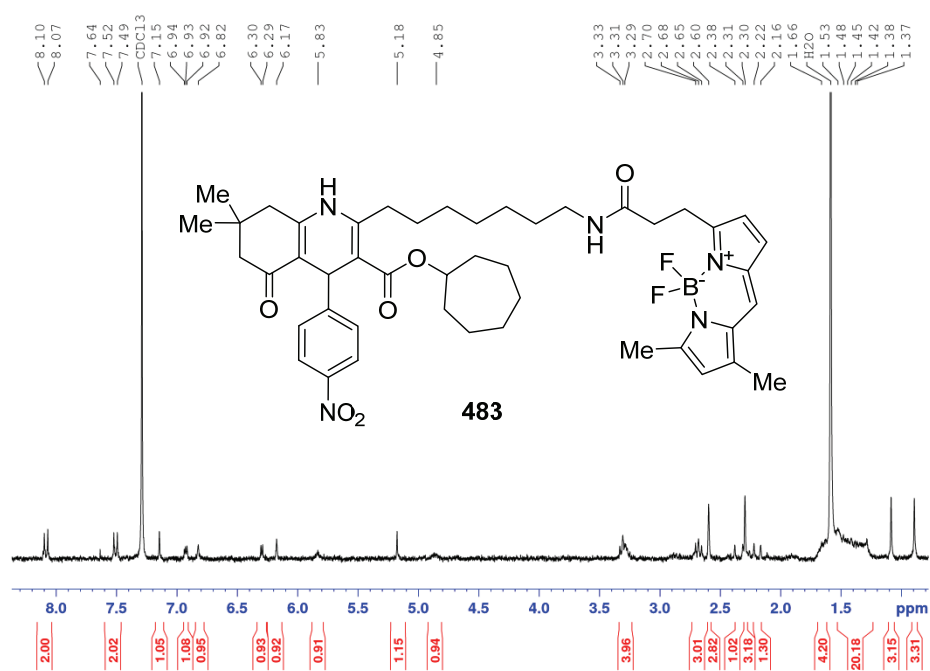
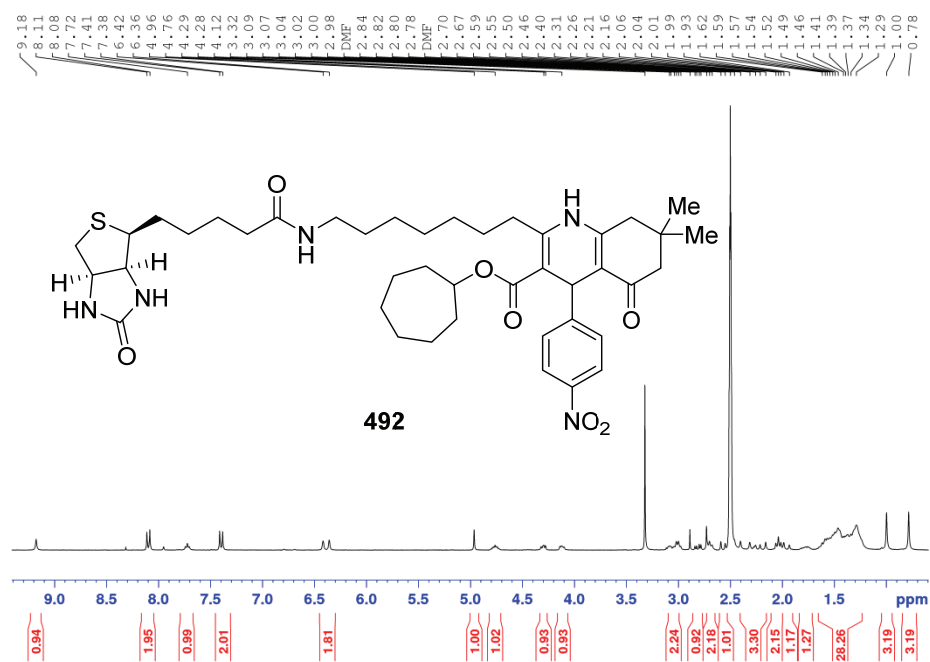


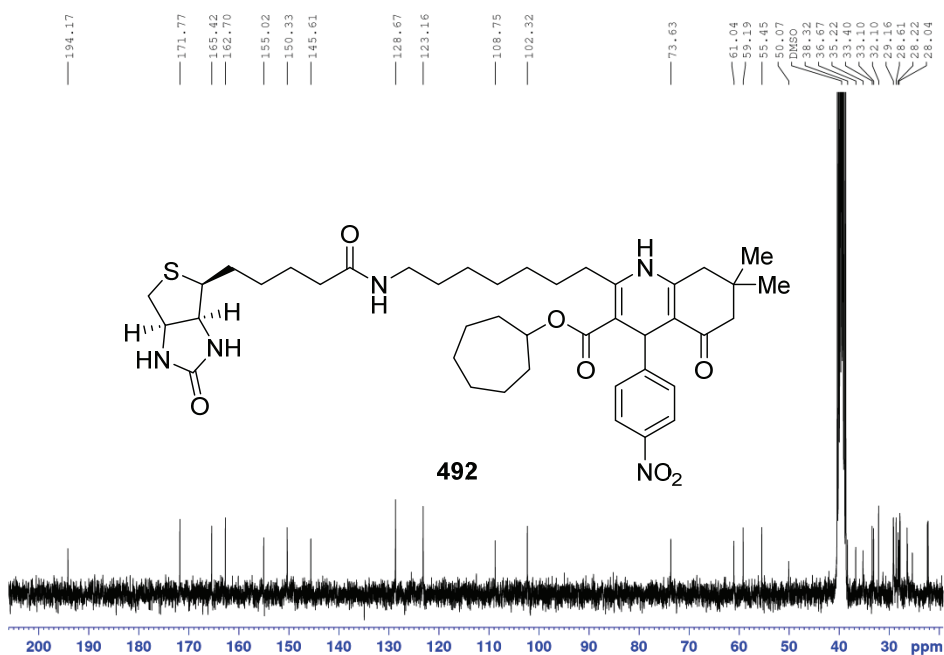
Abbildung 577: <sup>13</sup>C-NMR der molekularen Sonde **487** in CDCl<sub>3</sub>



**Abbildung 578:**  $^1\text{H}$ -NMR der molekularen Sonde **483** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 579:** <sup>1</sup>H-NMR der molekularen Sonde **492** in DMSO



**Abbildung 580:** <sup>13</sup>C-NMR der molekularen Sonde **492** in DMSO

Die NMR-Spektren weiterer Zwischenverbindungen sowie der synthetisierten Ausgangsverbindungen sind in einem separaten Dokument auf der beigefügten Daten-CD aufgeführt.

## 9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Hans-Dieter Arndt danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen, mir dieses sehr aktuelle, spannende und anspruchsvolle Thema zu überlassen. Durch zahlreiche klärende Diskussionen, Ideen und Ratschläge hat er das Zustandekommen dieser Arbeit wesentlich gefördert. Er hat entscheidend zu meiner wissenschaftlichen und persönlichen Entwicklung beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Gerhard K. E. Scriba bin ich dankbar für die freundliche Bereitschaft, das Zweitgutachten zu erstellen.

Auch danke ich Dr. Christoph Kaether und Dr. Andreas Krämer sowie Jana Hamann, Talitha Feuerhake, Katja Müller und Maria Weslowski am Leibniz-Institut für Alternsforschung in Jena. Die erfolgreiche Kooperation mit dieser Forschungsgruppe hat die zielgerichtete Weiterentwicklung dieser Arbeit deutlich vorangebracht.

Bei der technischen Mitarbeiterin Andrea Schramm bedanke ich mich sehr, dass sie mir bei der Synthese der Dihydropyridine und mit viel Geduld bei der Kristallisation von Einkristallen zur Seite stand.

Herrn Philip Rohland sei gedankt, dass er mich bei der Untersuchung zur enantioselektiven Synthese während seiner Bachelorarbeit unterstützte.

Für die tatkräftige Mitwirkung bei der Synthese von Dihydropyridinen möchte ich mich bei den Studierenden Philipp Borchers, Emily M. Janeira, Andres Schmidt und Zsombor Sentes bedanken.

Frau Dr. Lydia Seyfarth half mir bei der Methodenentwicklung für die Enantiomerentrennung mittels chiraler HPLC sowie bei der Aufnahme der hoch aufgelösten Massenspektren. Vielen Dank dafür!

Herrn Dr. Helmar Görls danke ich für die Kristallstrukturanalysen.

Für die Hilfe bei der Erstellung der NMR-Spektren bin ich Dr. Wolfgang Günther, Dr. Peter Bellstedt, Gabriele Sentis und Frederike Pielenz dankbar.

Die Elementaranalysen bestimmten dankenswerterweise Beate Lentvogt und Sandra Köhn.

Weiter bedanke ich mich für die vielfältige Unterstützung bei den Mitgliedern der AG Arndt PD Dr. Dieter Weiß, Sylke Kaiser, Angelika Güther, Heidi Zdon, Isabell Pätz und Katja König.

Herrn PD Dr. Christoph Enzensperger gilt mein Dank für seine aufschlussreiche Beratung aus pharmazeutischer Sicht.

Ich danke all jenen, mit denen ich während meiner Promotion Labor und Büro geteilt habe, für die freundliche Arbeitsatmosphäre: Dr. Sabri Chiha, Dr. Patrick Loos, Dr. Sebastian Schwenk, Dr. Kirtikumar B. Jadhav, Dr. Cyril Ronco, Dr. Philip Wojtas, Robert Freund, Florian Küllmer, Ferenc Liedl, Veselin Nasufovic, Ihar Raztsou, Sophia Walter und Thomas Winkler.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den Personen, die in meinem privaten Umfeld auch zum Gelingen der Arbeit beitrugen. Den Eltern, die mich auf meinem Weg stets verständnisvoll begleitet haben, und meinem Bruder Carsten, der mir sehr mit seinen IT-Fähigkeiten half. Meine Freundin Stephanie Zergiebel stand mir nicht nur mit ihren pharmazeutischen Kenntnissen zur Seite, sondern gab mir oft genug durch geduldiges Zuhören und aufmunternde Worte neue Kraft. Euch allen herzlichen Dank!

## **10. Selbstständigkeitserklärung**

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen angefertigt habe.

Jena, den .....

.....

Richard Nohl

## **Anhang**

weitere Spektren

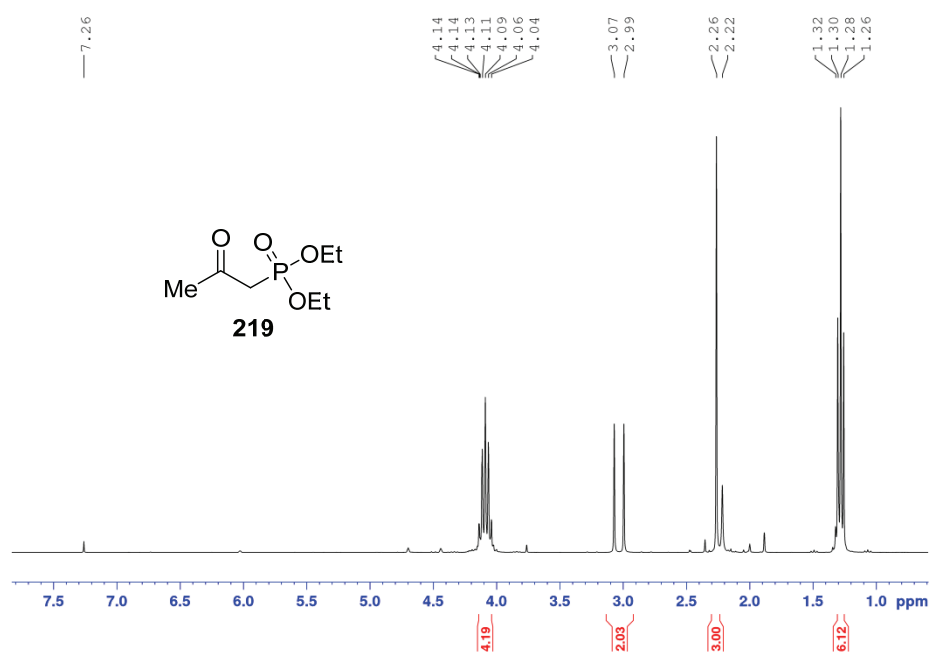


Abbildung 581: <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung **219** in CDCl<sub>3</sub>

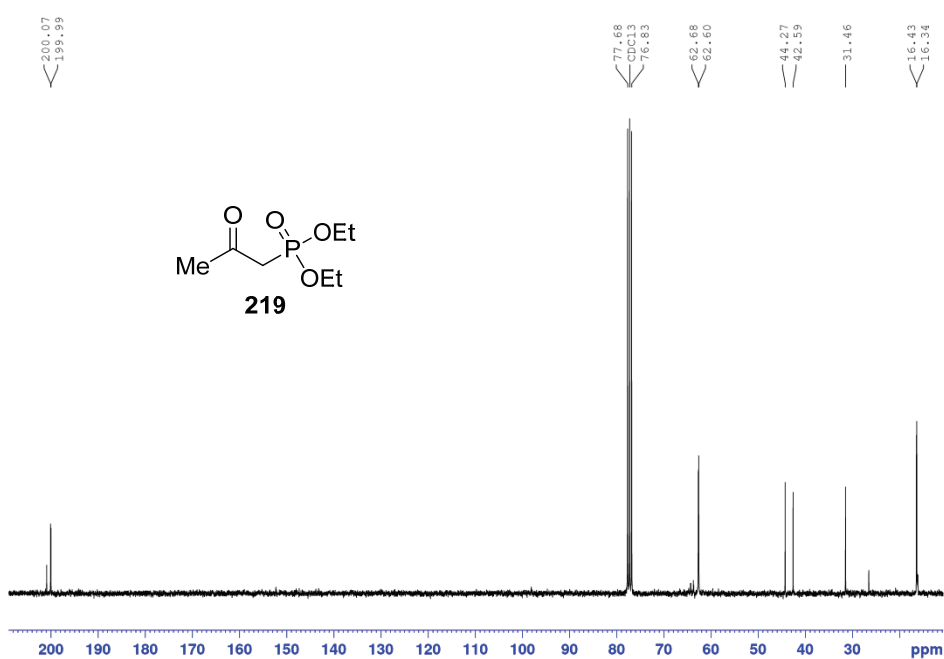


Abbildung 582: <sup>13</sup>C-NMR der Verbindung **219** in CDCl<sub>3</sub>



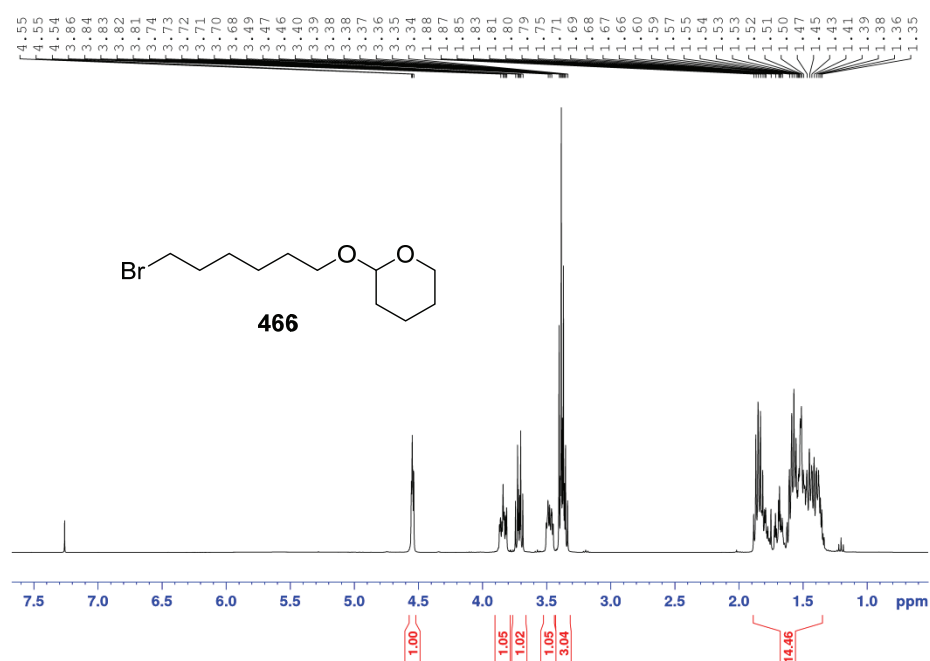


Abbildung 583: <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung **466** in CDCl<sub>3</sub>

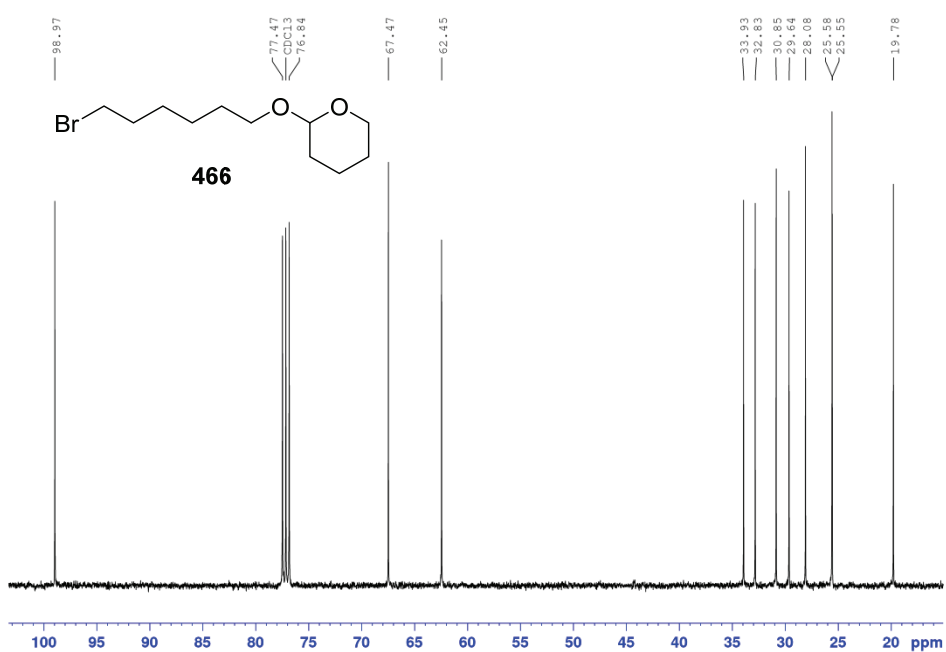
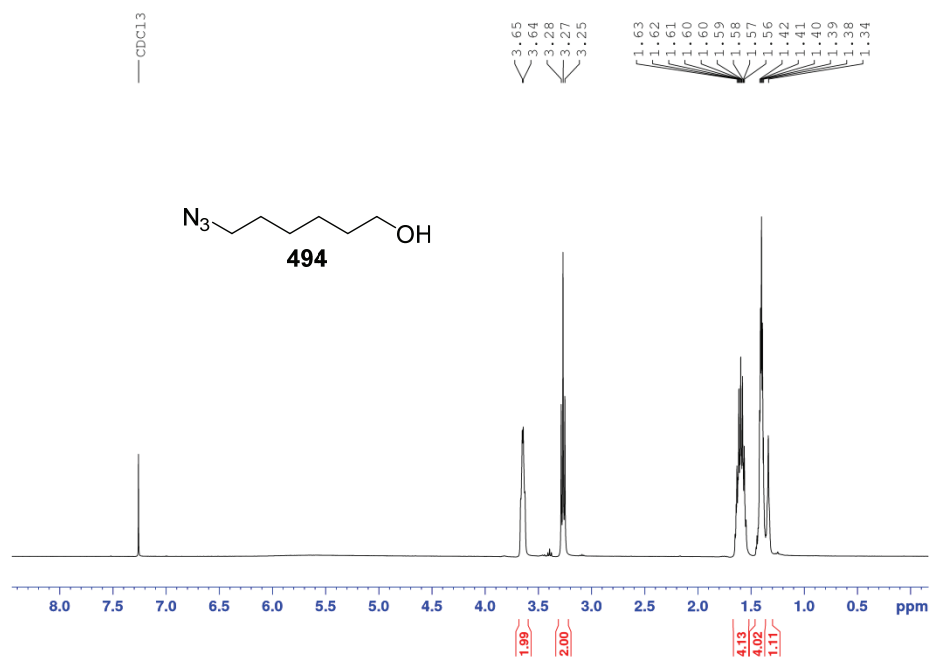
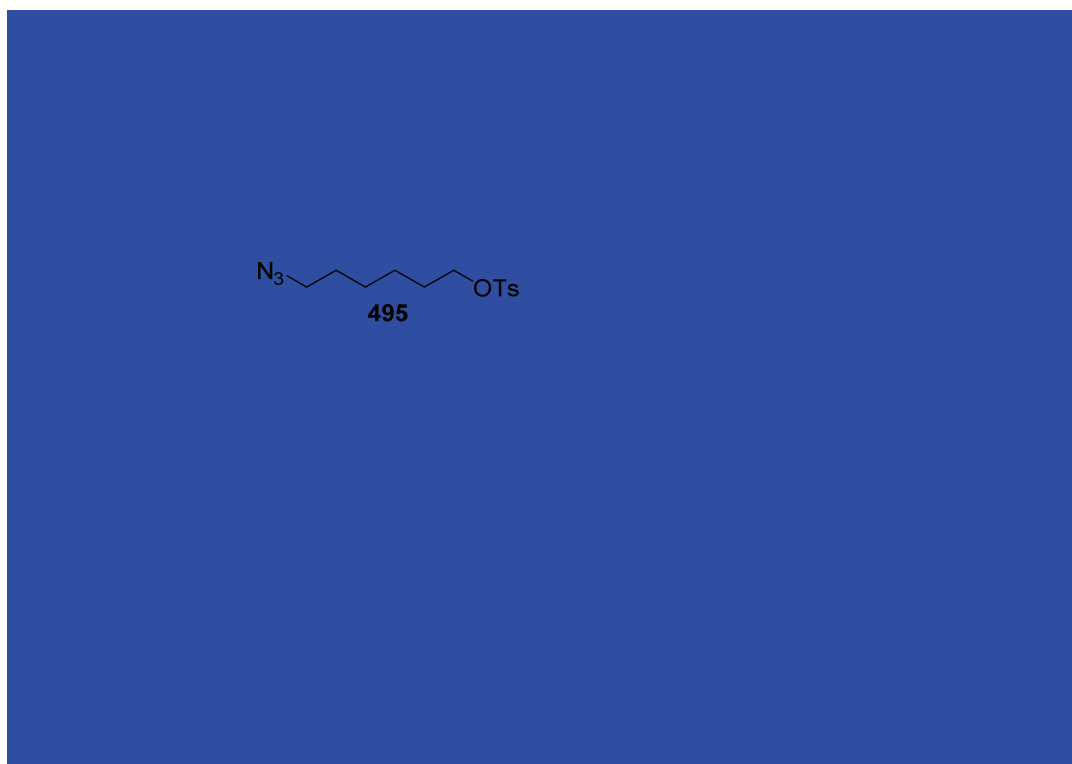


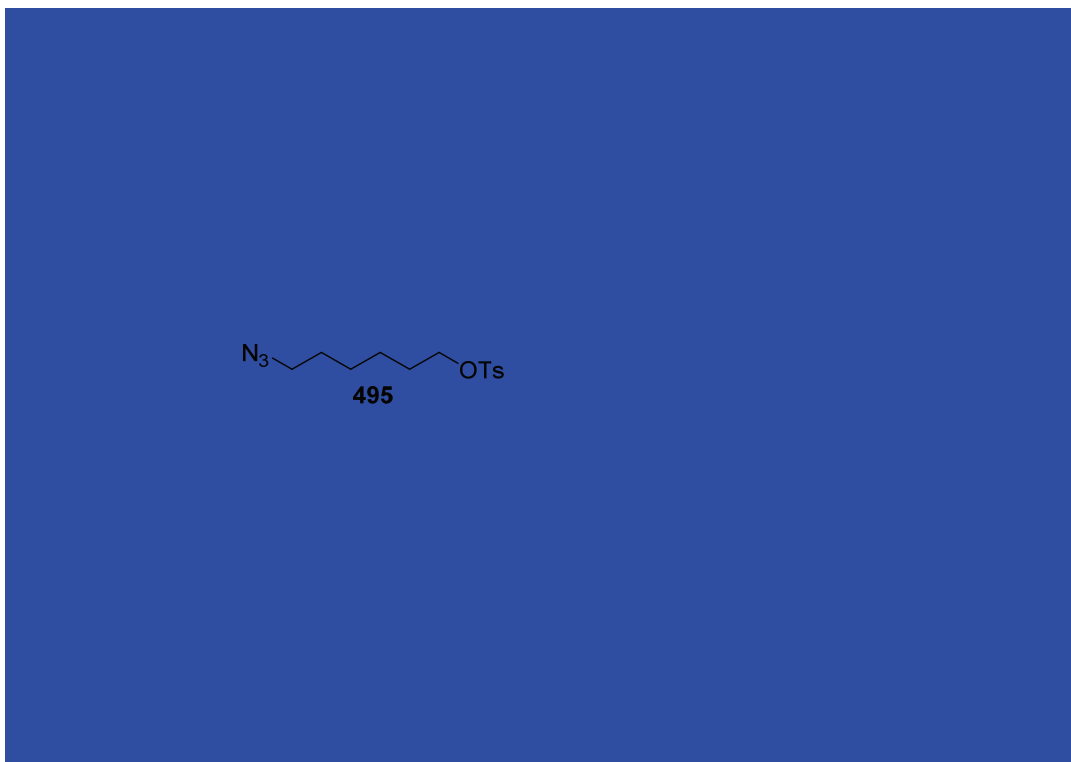
Abbildung 584: <sup>13</sup>C-NMR der Verbindung **466** in CDCl<sub>3</sub>



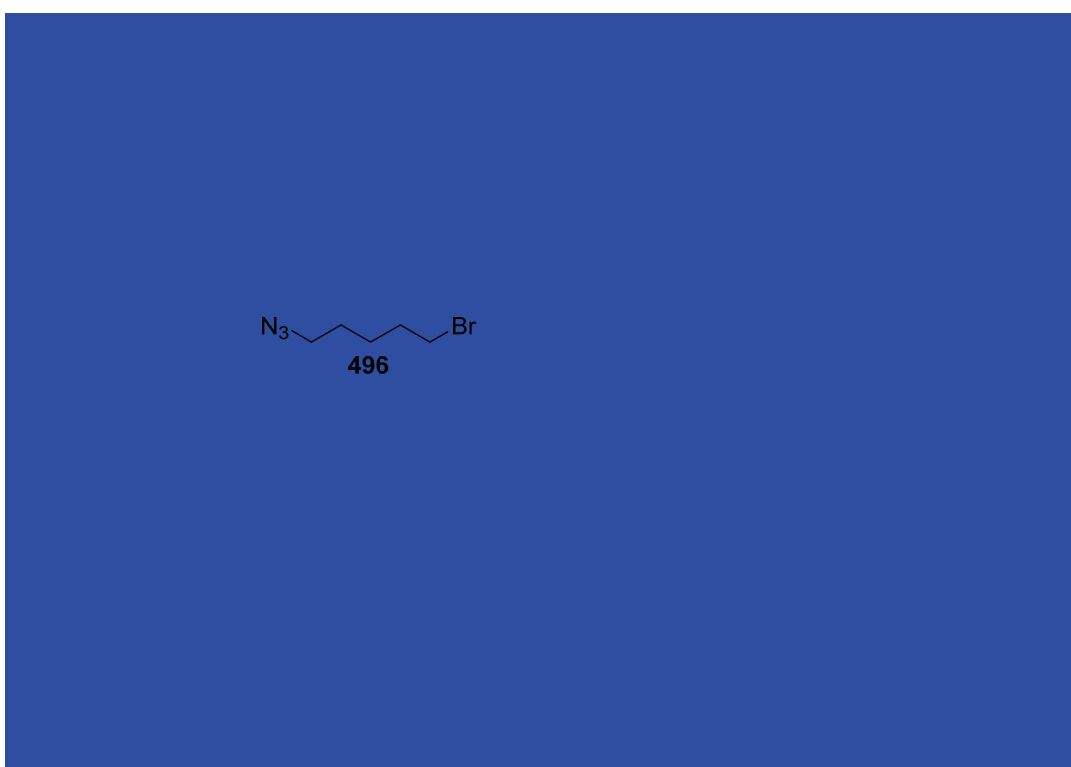
**Abbildung 585:** <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung **494** in CDCl<sub>3</sub>



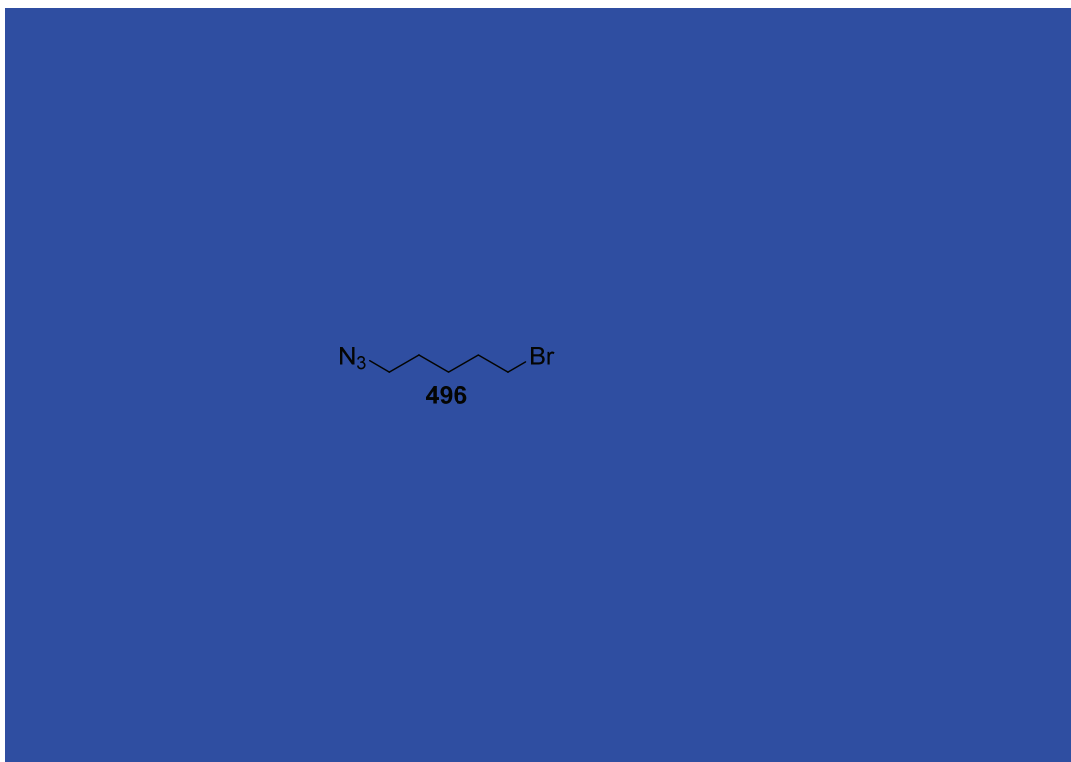
**Abbildung 586:** <sup>1</sup>H-NMR der Verbindung **495** in CDCl<sub>3</sub>



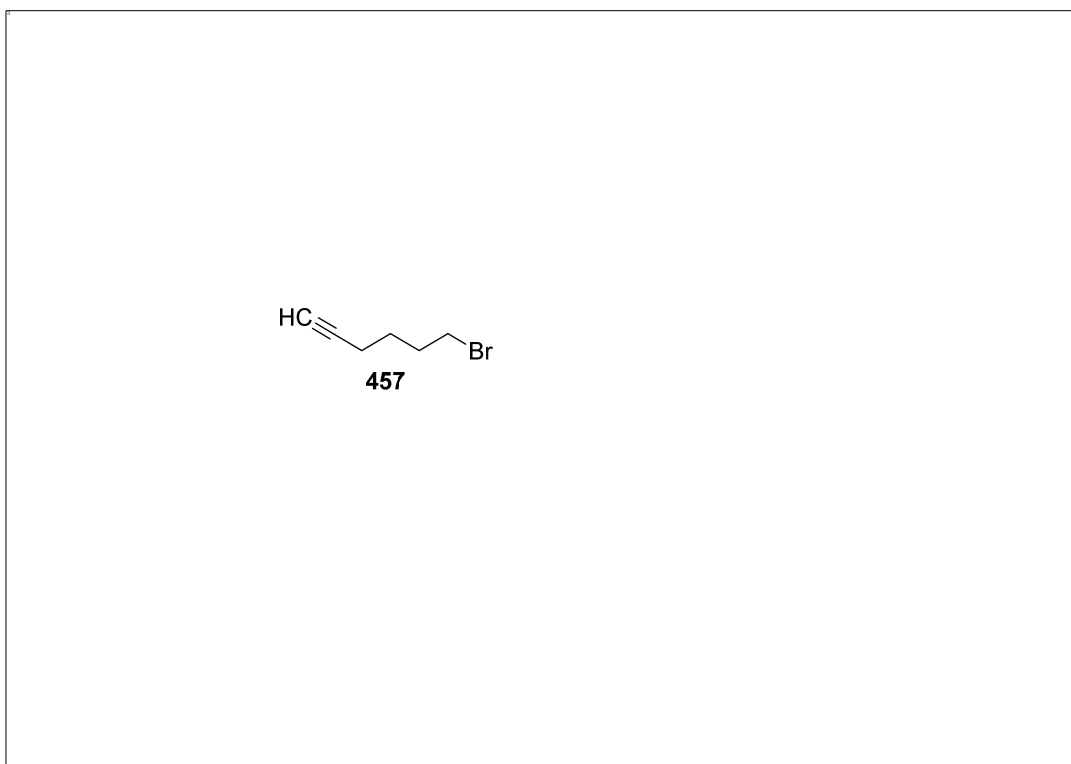
**Abbildung 587:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **495** in  $\text{CDCl}_3$



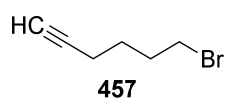
**Abbildung 588:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **496** in  $\text{CDCl}_3$



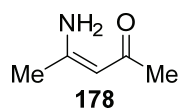
**Abbildung 589:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **496** in  $\text{CDCl}_3$



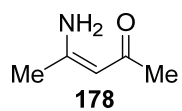
**Abbildung 590:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **457** in  $\text{CDCl}_3$



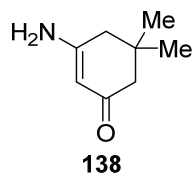
**Abbildung 591:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **457** in  $\text{CDCl}_3$



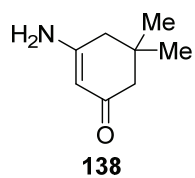
**Abbildung 592:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **178** in MeOD



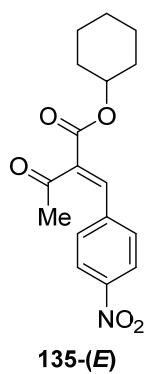
**Abbildung 593:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **178** in MeOD



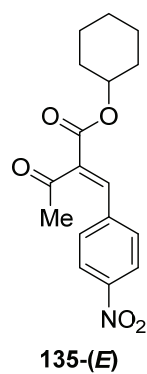
**Abbildung 594:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **138** in MeOD



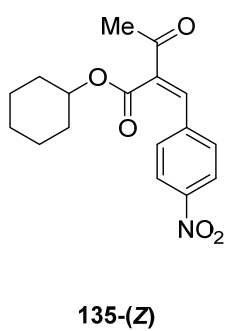
**Abbildung 595:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **138** in MeOD



**Abbildung 596:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **135-(E)** in  $\text{CDCl}_3$

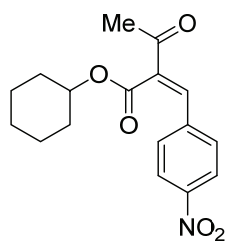


**Abbildung 597:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **135-(E)** in  $\text{CDCl}_3$



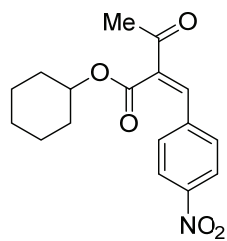
**Abbildung 598:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **135-(Z)** in  $\text{CDCl}_3$





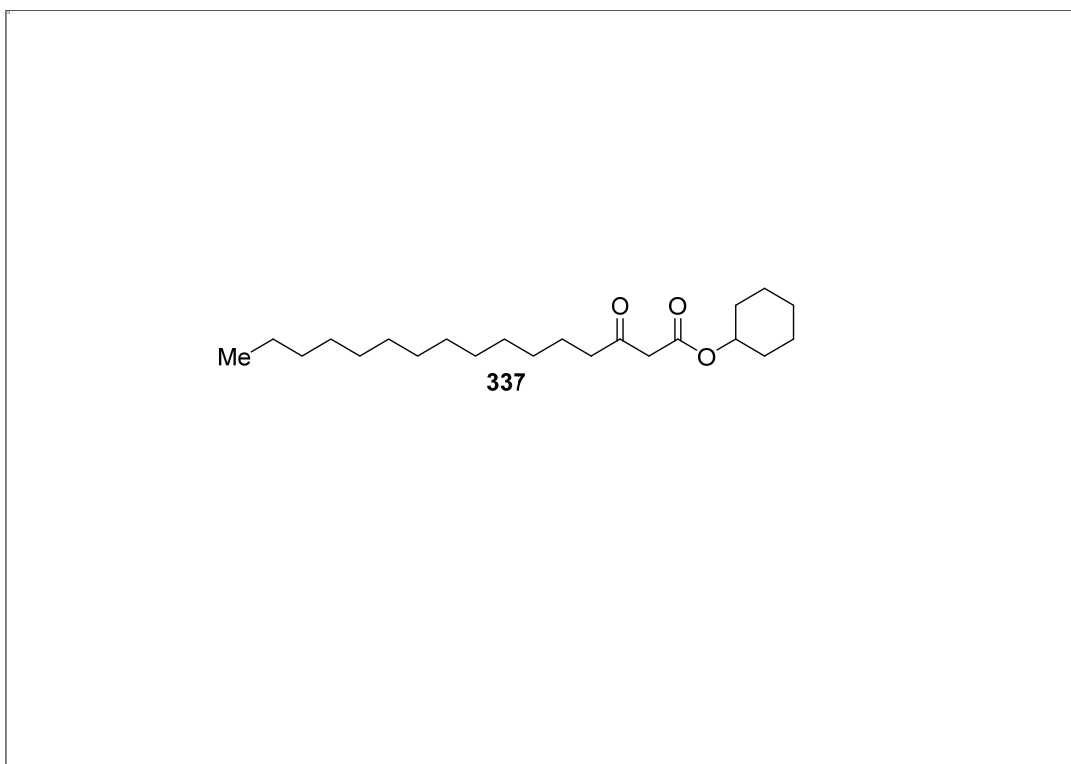
**135-(Z)**

**Abbildung 599:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **135-(Z)** in  $\text{CDCl}_3$

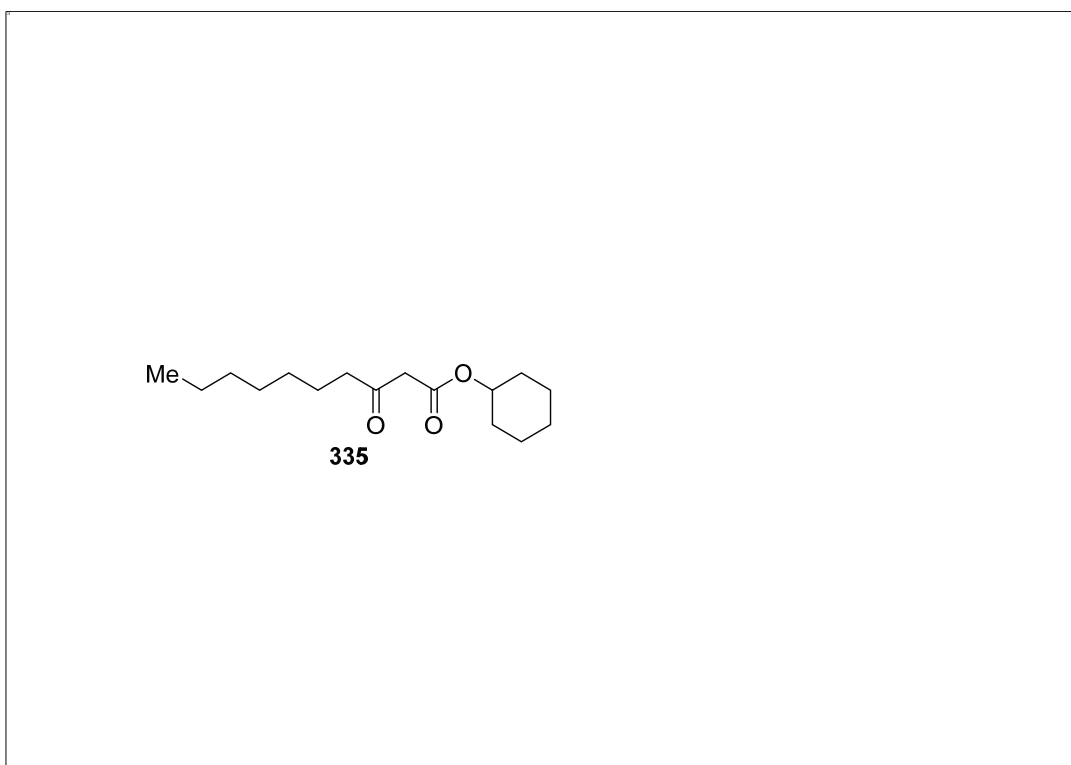


**135-(Z)**

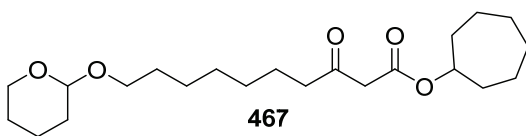
**Abbildung 600:**  $^1\text{H}$ -NMR des Amids **299** in  $\text{CDCl}_3$



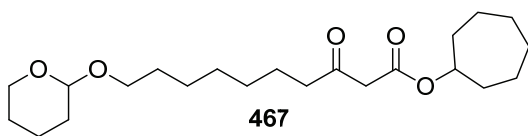
**Abbildung 601:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **337** in  $\text{CDCl}_3$



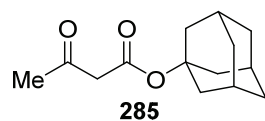
**Abbildung 602:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **335** in  $\text{CDCl}_3$



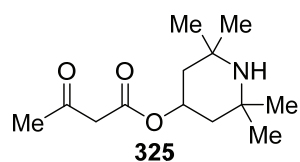
**Abbildung 603:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **467** in  $\text{CDCl}_3$



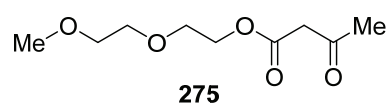
**Abbildung 604:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **467** in  $\text{CDCl}_3$



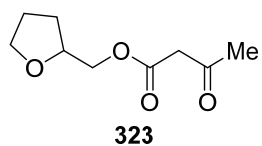
**Abbildung 605:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **285** in  $\text{CDCl}_3$



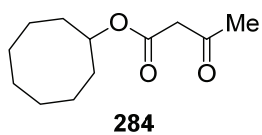
**Abbildung 606:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **325** in DMSO



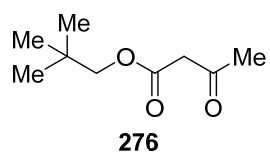
**Abbildung 607:**  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **275** in  $\text{CDCl}_3$



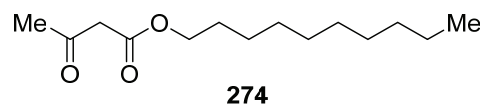
**Abbildung 608:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **323** in  $\text{CDCl}_3$



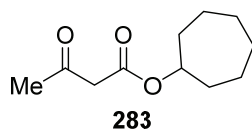
**Abbildung 609:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **284** in  $\text{CDCl}_3$



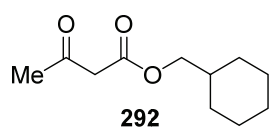
**Abbildung 610:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **276** in  $\text{CDCl}_3$



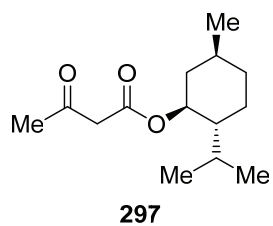
**Abbildung 611:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **274** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 612:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **283** in  $\text{CDCl}_3$

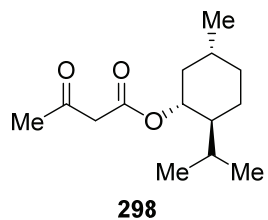


**Abbildung 613:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **292** in  $\text{CDCl}_3$

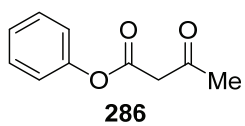


**Abbildung 614:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **297** in  $\text{CDCl}_3$

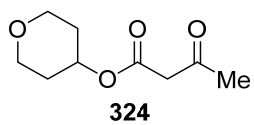




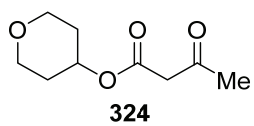
**Abbildung 615:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **298** in  $\text{CDCl}_3$



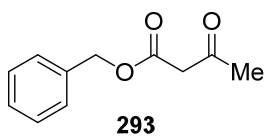
**Abbildung 616:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **286** in  $\text{CDCl}_3$



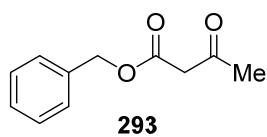
**Abbildung 617:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **324** in  $\text{CDCl}_3$



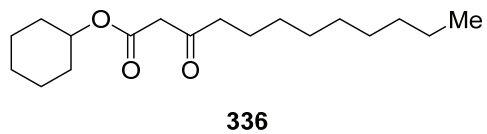
**Abbildung 618:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **324** in  $\text{CDCl}_3$



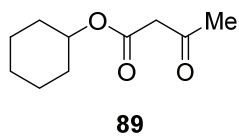
**Abbildung 619:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **293** in DMSO



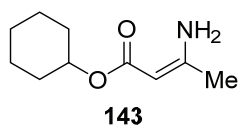
**Abbildung 620:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **293** in DMSO



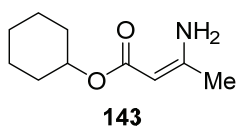
**Abbildung 621:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **336** in  $\text{CDCl}_3$



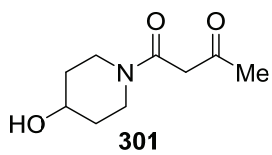
**Abbildung 622:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **89** in  $\text{CDCl}_3$



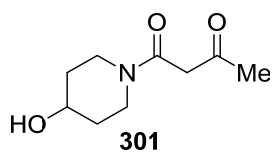
**Abbildung 623:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enamins **143** in MeOD



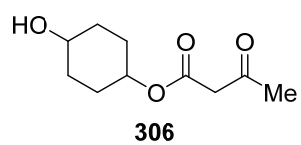
**Abbildung 624:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enamins **143** in  $\text{CDCl}_3$



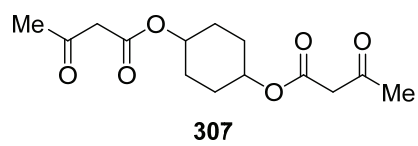
**Abbildung 625:** <sup>1</sup>H-NMR des Amids **301** in CDCl<sub>3</sub>



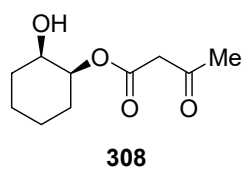
**Abbildung 626:** <sup>13</sup>C-NMR des Amids **301** in CDCl<sub>3</sub>



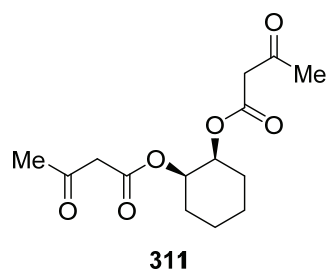
**Abbildung 627:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **306** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 628:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diesters **307** in  $\text{CDCl}_3$

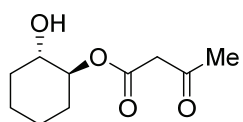


**Abbildung 629:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **308** in  $\text{CDCl}_3$



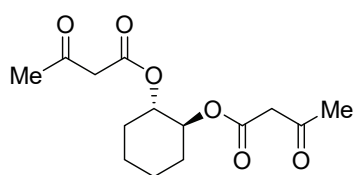
**Abbildung 630:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diesters **311** in  $\text{CDCl}_3$





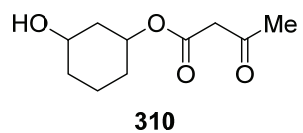
**309**

**Abbildung 631:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **309** in  $\text{CDCl}_3$

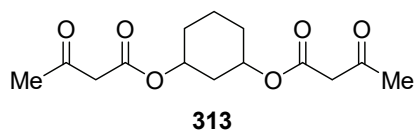


**312**

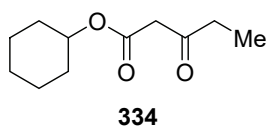
**Abbildung 632:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diesters **312** in  $\text{CDCl}_3$



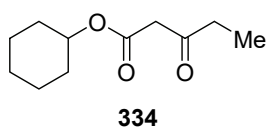
**Abbildung 633:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **310** in  $\text{CDCl}_3$



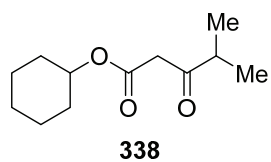
**Abbildung 634:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diesters **313** in  $\text{CDCl}_3$



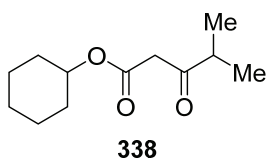
**Abbildung 635:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **334** in  $\text{CDCl}_3$



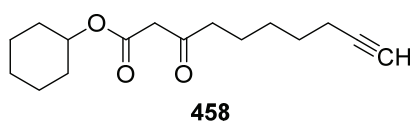
**Abbildung 636:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **334** in  $\text{CDCl}_3$



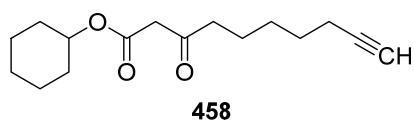
**Abbildung 637:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **338** in  $\text{CDCl}_3$



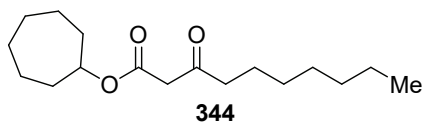
**Abbildung 638:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **338** in  $\text{CDCl}_3$



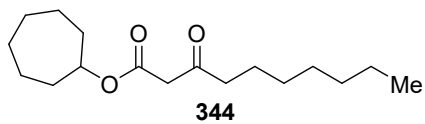
**Abbildung 639:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **458** in  $\text{CDCl}_3$



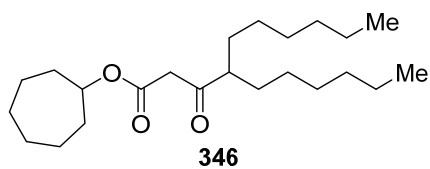
**Abbildung 640:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **458** in  $\text{CDCl}_3$



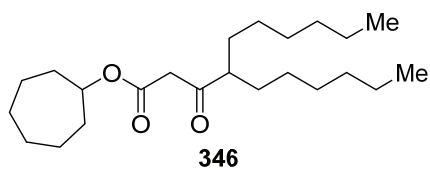
**Abbildung 641:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **344** in  $\text{CDCl}_3$



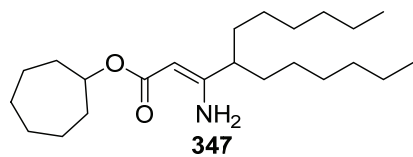
**Abbildung 642:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **344** in  $\text{CDCl}_3$



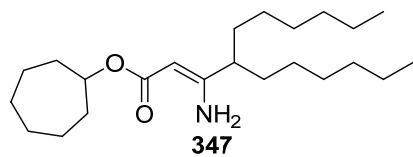
**Abbildung 643:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **346** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 644:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **346** in  $\text{CDCl}_3$

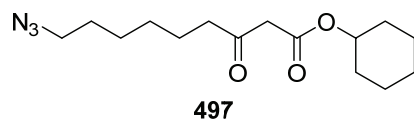


**Abbildung 645:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enamins **347** in  $\text{CDCl}_3$

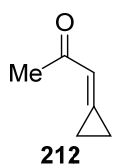


**Abbildung 646:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enamins **347** in  $\text{CDCl}_3$

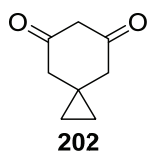




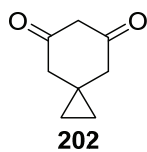
**Abbildung 647:**  $^1\text{H}$ -NMR des  $\beta$ -Ketoesters **497** in  $\text{CDCl}_3$



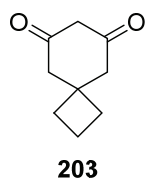
**Abbildung 648:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enons **212** in  $\text{CDCl}_3$



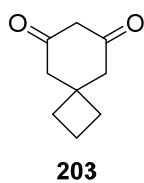
**Abbildung 649:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **202** in  $\text{CDCl}_3$



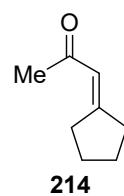
**Abbildung 650:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **202** in  $\text{CDCl}_3$



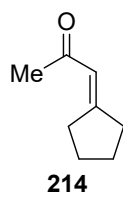
**Abbildung 651:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **203** in  $\text{CDCl}_3$



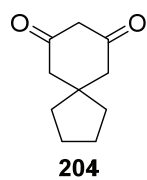
**Abbildung 652:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **203** in  $\text{CDCl}_3$



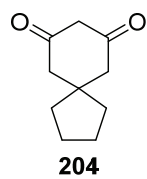
**Abbildung 653:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enons **214** in  $\text{CDCl}_3$



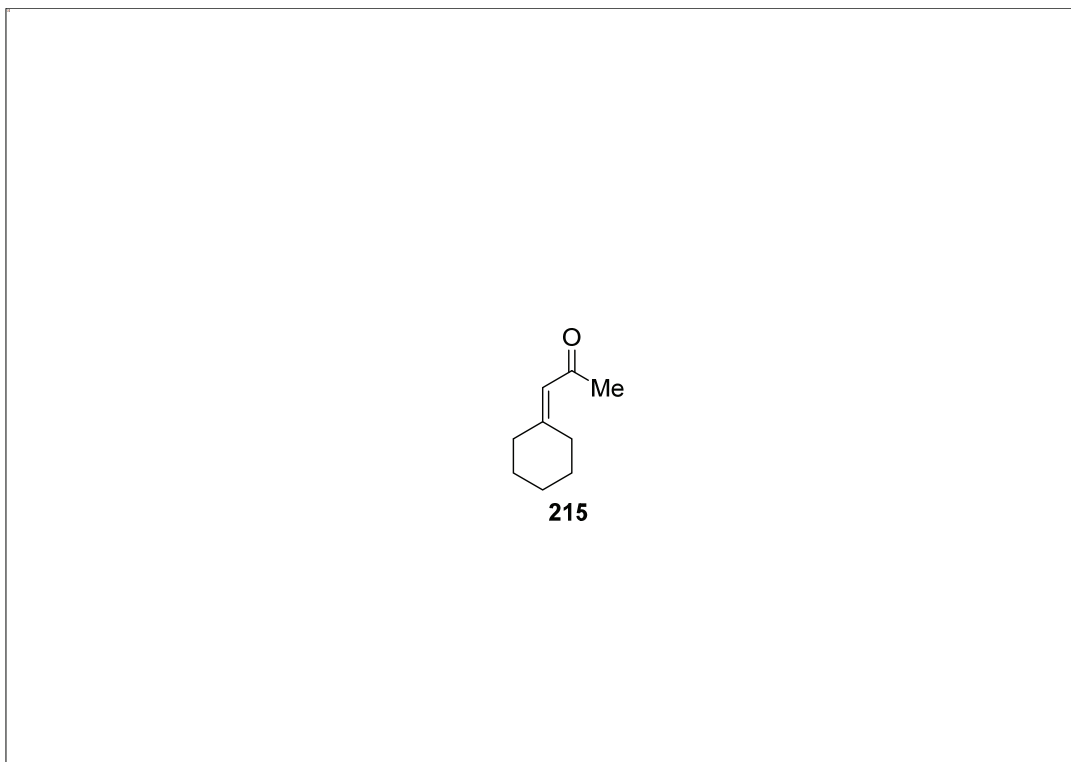
**Abbildung 654:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enons **214** in  $\text{CDCl}_3$



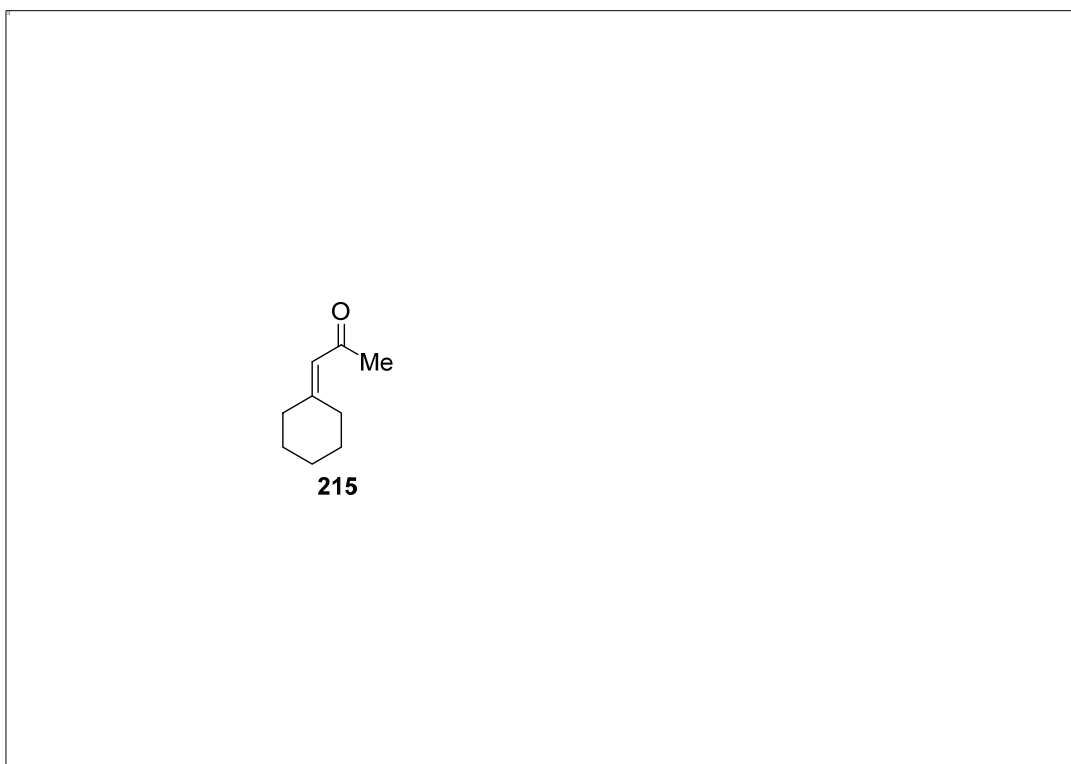
**Abbildung 655:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **204** in  $\text{CDCl}_3$



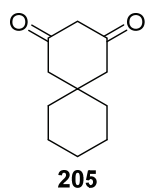
**Abbildung 656:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **204** in  $\text{CDCl}_3$



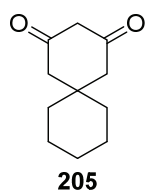
**Abbildung 657:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enons **215** in  $\text{CDCl}_3$



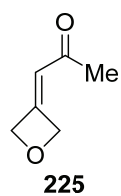
**Abbildung 658:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enons **215** in  $\text{CDCl}_3$



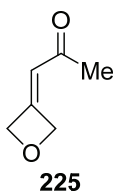
**Abbildung 659:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **205** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 660:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **205** in  $\text{CDCl}_3$

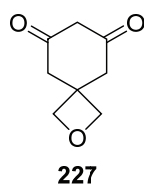


**Abbildung 661:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enons **225** in  $\text{CDCl}_3$

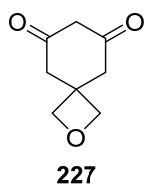


**Abbildung 662:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enons **225** in  $\text{CDCl}_3$

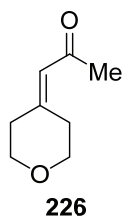




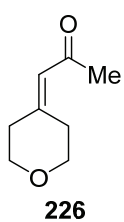
**Abbildung 663:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **227** in  $\text{CDCl}_3$



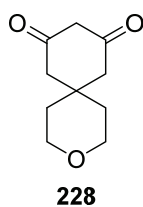
**Abbildung 664:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **227** in  $\text{CDCl}_3$



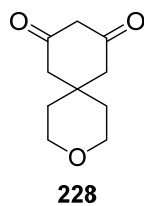
**Abbildung 665:**  $^1\text{H}$ -NMR des Enons **226** in  $\text{CDCl}_3$



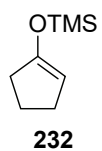
**Abbildung 666:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Enons **226** in  $\text{CDCl}_3$



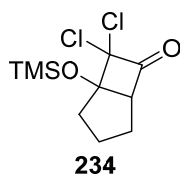
**Abbildung 667:**  $^1\text{H}$ -NMR des Spiro-Diketons **228** in  $\text{CDCl}_3$



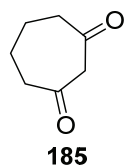
**Abbildung 668:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Spiro-Diketons **228** in  $\text{CDCl}_3$



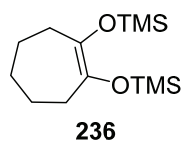
**Abbildung 669:**  $^1\text{H-NMR}$  der Verbindung **232** in  $\text{CDCl}_3$



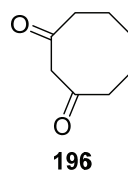
**Abbildung 670:**  $^1\text{H-NMR}$  der Verbindung **234** in  $\text{CDCl}_3$



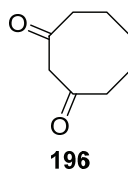
**Abbildung 671:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diketons **185** in  $\text{CDCl}_3$



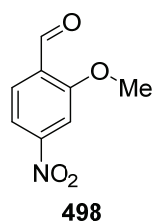
**Abbildung 672:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **236** in  $\text{CDCl}_3$



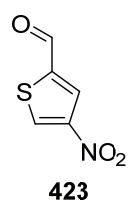
**Abbildung 673:**  $^1\text{H}$ -NMR des Diketons **196** in  $\text{CDCl}_3$



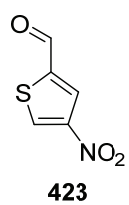
**Abbildung 674:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Diketons **196** in  $\text{CDCl}_3$



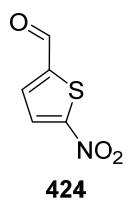
**Abbildung 675:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **498** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 676:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **423** in  $\text{CDCl}_3$

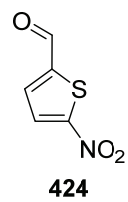


**Abbildung 677:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds **423** in  $\text{CDCl}_3$

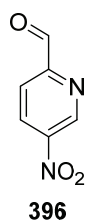


**Abbildung 678:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **424** in  $\text{CDCl}_3$

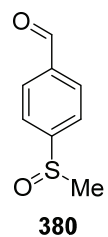




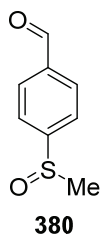
**Abbildung 679:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds **424** in  $\text{CDCl}_3$



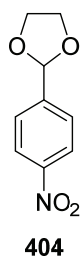
**Abbildung 680:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **396** in DMSO



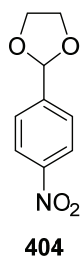
**Abbildung 681:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **380** in  $\text{CDCl}_3$



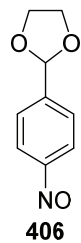
**Abbildung 682:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds **380** in  $\text{CDCl}_3$



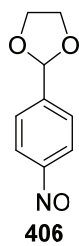
**Abbildung 683:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **404** in DMSO



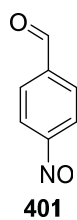
**Abbildung 684:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds **404** in DMSO



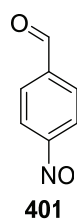
**Abbildung 685:**  $^1\text{H}$ -NMR des Aldehyds **406** in DMSO



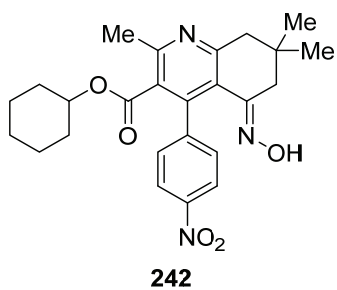
**Abbildung 686:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Aldehyds **406** in DMSO



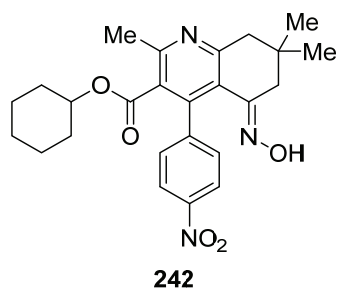
**Abbildung 687:** <sup>1</sup>H-NMR des Aldehyds **401** in CDCl<sub>3</sub>



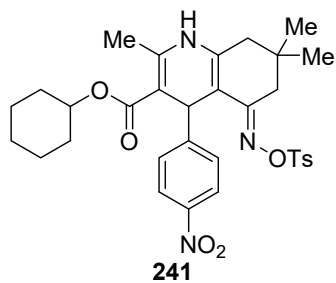
**Abbildung 688:** <sup>13</sup>C-NMR des Aldehyds **401** in CDCl<sub>3</sub>



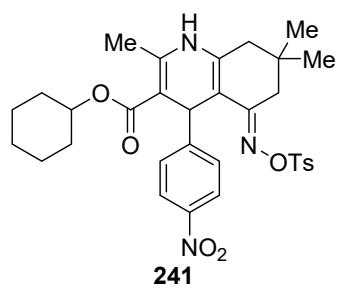
**Abbildung 689:**  $^1\text{H}$ -NMR des Pyridins **242** in  $\text{CDCl}_3$



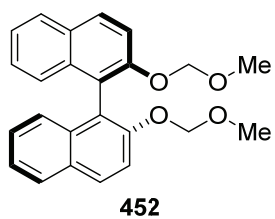
**Abbildung 690:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Pyridins **242** in  $\text{CDCl}_3$



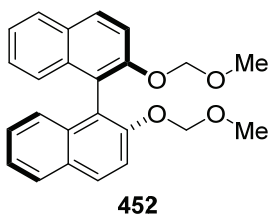
**Abbildung 691:**  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **241** in DMSO



**Abbildung 692:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **241** in DMSO

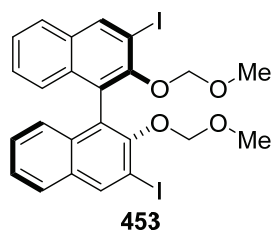


**Abbildung 693:**  $^1\text{H}$ -NMR des BINOL **452** in  $\text{CDCl}_3$

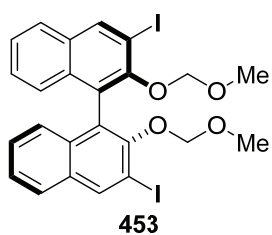


**Abbildung 694:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des BINOL **452** in  $\text{CDCl}_3$

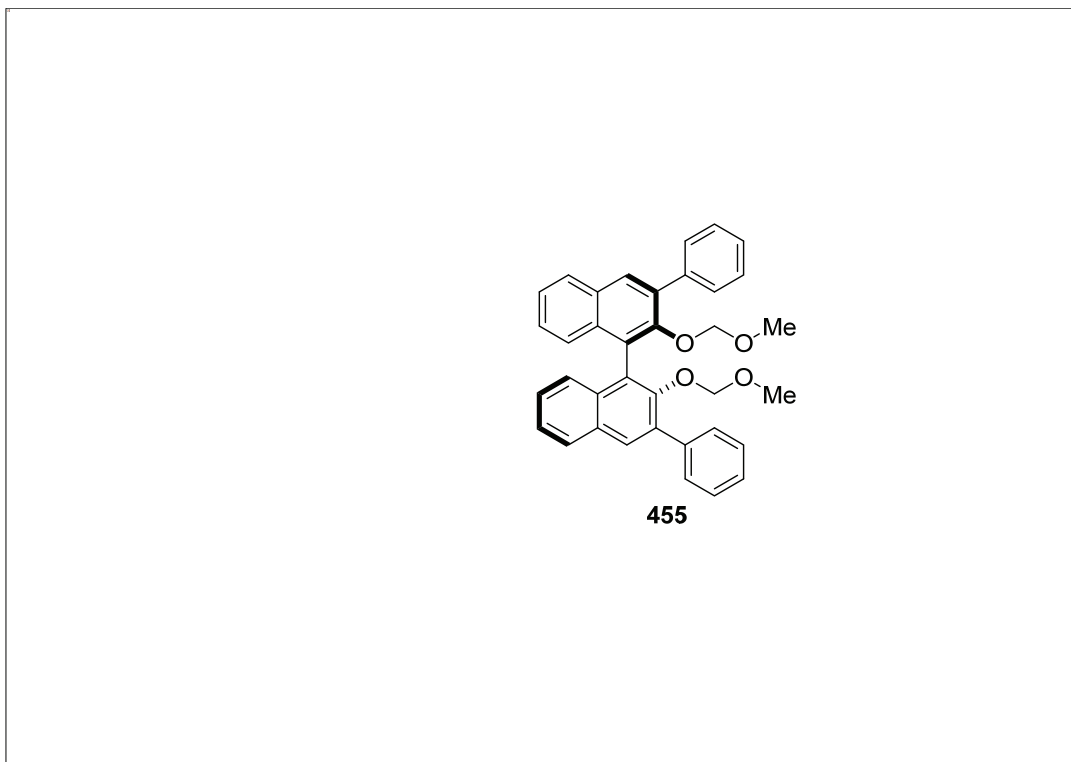




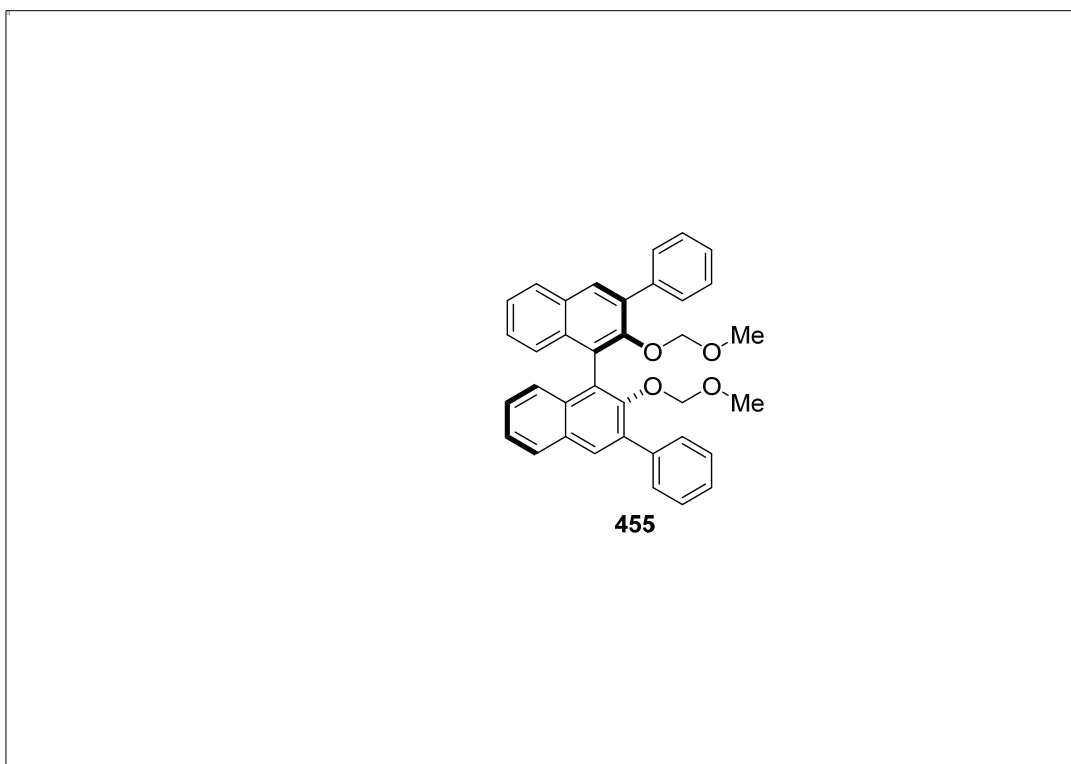
**Abbildung 695:**  $^1\text{H}$ -NMR des BINOL **453** in Aceton



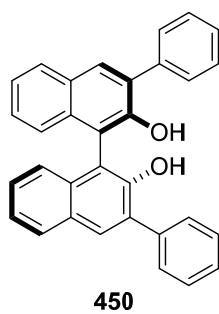
**Abbildung 696:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des BINOL **453** in Aceton



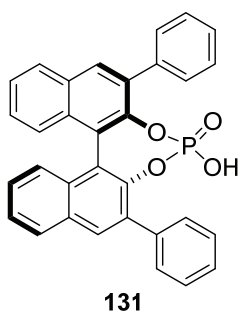
**Abbildung 697:**  $^1\text{H}$ -NMR des BINOL **455** in  $\text{CDCl}_3$



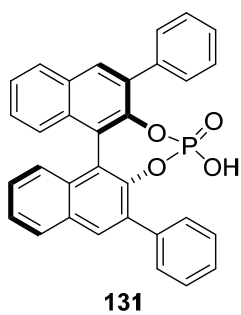
**Abbildung 698:** HSQC des BINOL **355** in  $\text{CDCl}_3$



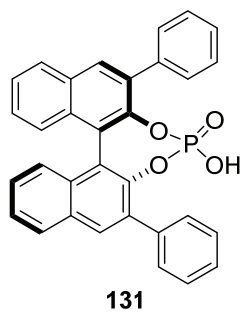
**Abbildung 699:**  $^1\text{H}$ -NMR des BINOL **450** in  $\text{CDCl}_3$



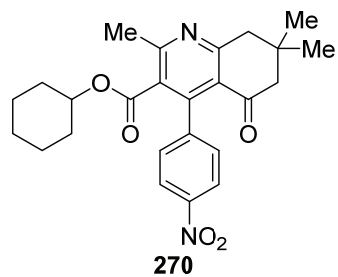
**Abbildung 700:**  $^1\text{H}$ -NMR des Phosphorsäurediesters **131** in MeOD



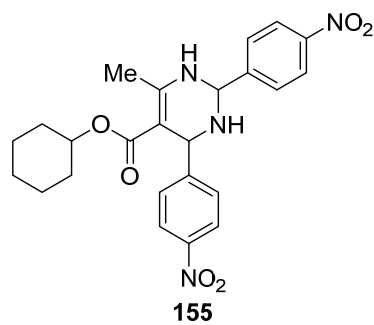
**Abbildung 701:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Phosphorsäurediesters **131** in MeOD



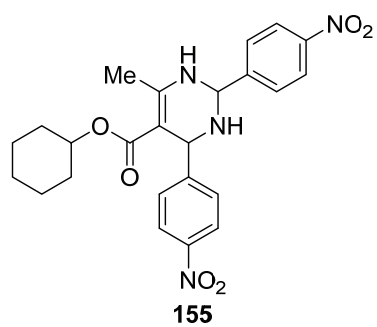
**Abbildung 702:**  $^{31}\text{P}$ -NMR des Phosphorsäurediesters **131** in MeOD



**Abbildung 703:**  $^1\text{H}$ -NMR des Pyridins **270** in DMSO



**Abbildung 704:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **155** in MeOD

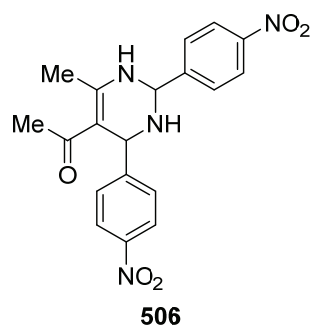


**Abbildung 705:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **155** in  $\text{CDCl}_3$

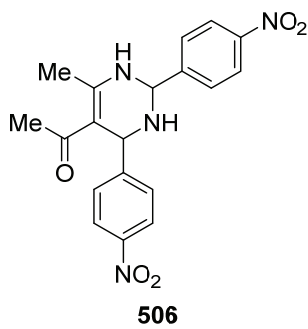
**Abbildung 706:** Röntgenkristallstruktur der Verbindung **155** als Kokristallisat mit MeCN

**Tabelle 88:** Bindungslängen [Å] der Verbindung **155**

Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge
O1	C6	12.251	C5	H5C	0.9622	C14	C15	13.875
O2	C6	13.579	C5	H5B	0.9540	C15	H15	0.9755
O2	C7	14.569	C5	H5A	0.9948	C15	C16	13.804
O3	N3	12.246	C7	H7	0.9682	C16	C17	13.841
O4	N3	12.317	C7	C8	15.152	C17	H17	0.9425
O5	N4	12.271	C7	C12	15.134	C17	C18	13.875
O6	N4	12.329	C8	H8B	0.9965	C18	H18	0.9654
N1	H1N1	0.8978	C8	H8A	0.9671	C19	C20	13.944
N1	C1	14.777	C8	C9	15.343	C19	C24	13.965
N1	C4	14.565	C9	H9B	0.9920	C20	H20	0.9576
N2	H1N2	0.8481	C9	H9A	0.9963	C20	C21	13.875
N2	C3	13.579	C9	C10	15.289	C21	H21	0.9555
N2	C4	14.610	C10	H10B	0.9855	C21	C22	13.794
N3	C16	14.710	C10	H10A	0.9910	C22	C23	13.873
N4	C22	14.651	C10	C11	15.271	C23	H23	0.9568
C1	H1	0.9794	C11	H11B	10.065	C23	C24	13.841
C1	C2	15.142	C11	H11A	0.9650	C24	H24	0.9529
C1	C19	15.331	C11	C12	15.305	N1A	C1A	11.370
C2	C3	13.680	C12	H12B	10.029	C1A	C2A	14.521
C2	C6	14.568	C12	H12A	0.9857	C2A	H2A2	0.9503
C3	C5	15.022	C13	C14	13.884	C2A	H1A2	0.9400
C4	H4	0.9834	C13	C18	13.978	C2A	H3A2	0.9632
C4	C13	15.259	C14	H14	0.9543			

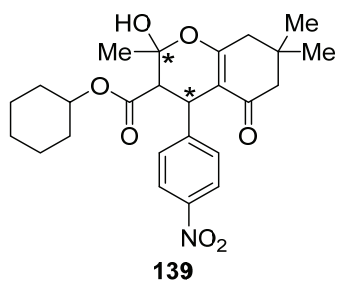


**Abbildung 707:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **506** in MeOD

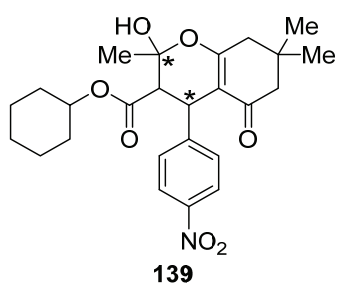


**Abbildung 708:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **506** in MeOH

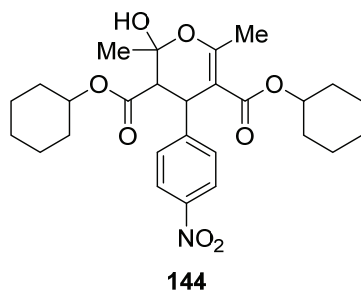




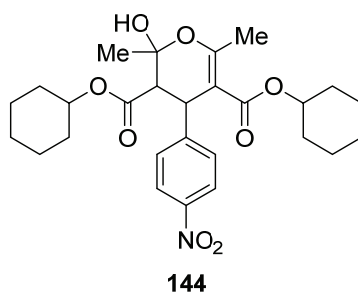
**Abbildung 709:**  $^1\text{H}$ -NMR des Dihydropyrans **139** in MeOD



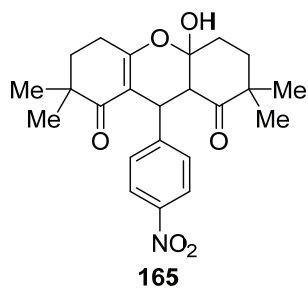
**Abbildung 710:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Dihydropyrans **139** in MeOD



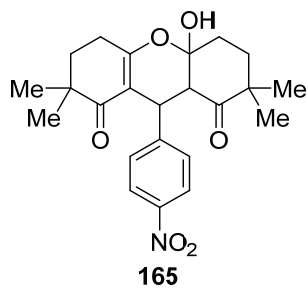
**Abbildung 711:**  $^1\text{H}$ -NMR des Dihydropyrans **144** in DMSO



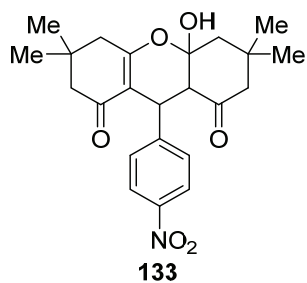
**Abbildung 712:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Dihydropyrans **144** in DMSO



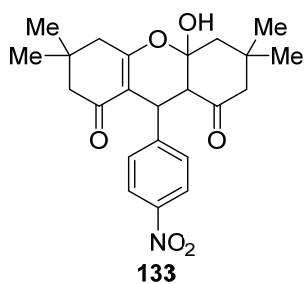
**Abbildung 713:** <sup>1</sup>H-NMR des Dihydropyrans **165** in CDCl<sub>3</sub>



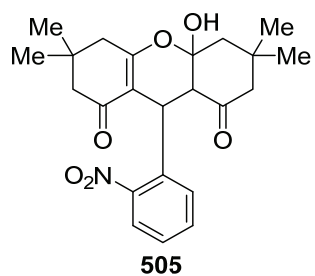
**Abbildung 714:** <sup>13</sup>C-NMR des Dihydropyrans **165** in CDCl<sub>3</sub>



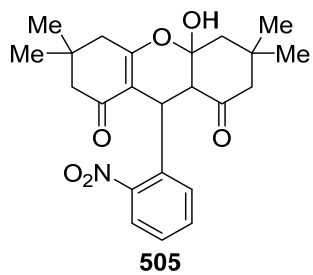
**Abbildung 715:**  $^1\text{H}$ -NMR des Dihydropyrans **133** in  $\text{CDCl}_3$



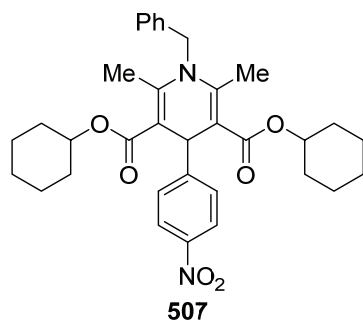
**Abbildung 716:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Dihydropyrans **133** in  $\text{CDCl}_3$



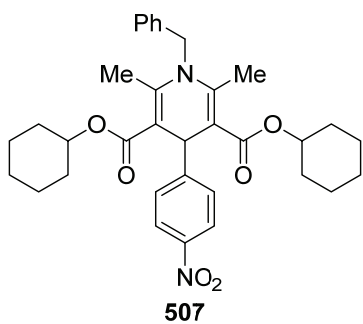
**Abbildung 717:**  $^1\text{H}$ -NMR des Dihydropyrans **505** in DMSO



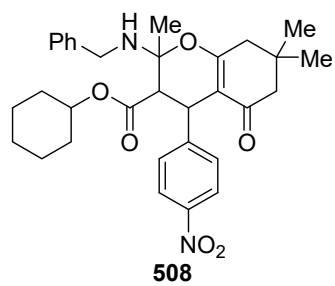
**Abbildung 718:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des Dihydropyrans **505** in DMSO



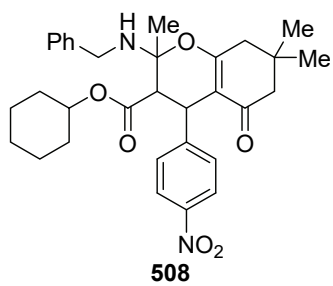
**Abbildung 719:** <sup>1</sup>H-NMR des DHP **507** in CDCl<sub>3</sub>



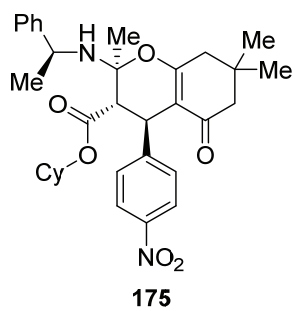
**Abbildung 720:** <sup>13</sup>C-NMR des DHP **507** in CDCl<sub>3</sub>



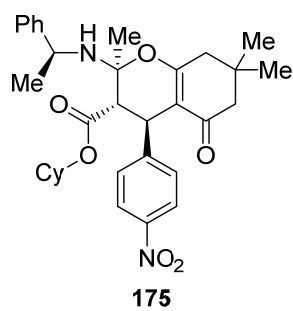
**Abbildung 721:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **508** in DMSO



**Abbildung 722:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **508** in DMSO



**Abbildung 723:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **175** in  $\text{CDCl}_3$



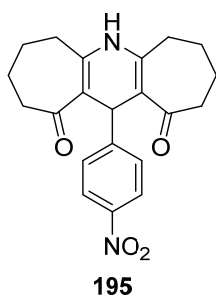
**Abbildung 724:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **175** in  $\text{CDCl}_3$



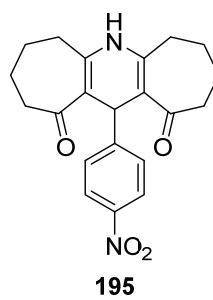
**Abbildung 725:** Röntgenkristallstruktur der Verbindung **175**

**Tabelle 89:** Bindungslängen [Å] der Verbindung **175**

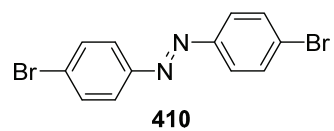
Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge	Atom1	Atom2	Länge
O1	C1	15.043	C8	C21	15.233	C21	C22	13.949
O1	C2	13.540	C9	H9A	10.000	C21	C26	13.940
O2	C6	12.326	C9	C27	15.217	C22	H22A	0.9500
O3	N2	12.249	C10	H10A	0.9800	C22	C23	13.882
O4	N2	12.282	C10	H10B	0.9800	C23	H23A	0.9500
O5	C27	12.098	C10	H10C	0.9800	C23	C24	13.865
O6	C27	13.333	C11	H11A	10.000	C24	C25	13.803
O6	C28	14.709	C11	C12	15.365	C25	H25A	0.9500
N1	H1N1	0.8456	C11	C13	15.205	C25	C26	13.871
N1	C1	14.218	C12	H12A	0.9800	C26	H26A	0.9500
N1	C11	14.737	C12	H12B	0.9800	C28	H28A	10.000
N2	C24	14.697	C12	H12C	0.9800	C28	C29	15.047
C1	C9	15.410	C13	C14	13.957	C28	C33	15.110
C1	C10	15.170	C13	C18	13.910	C29	H29A	0.9900
C2	C3	15.001	C14	H14A	0.9500	C29	H29B	0.9900
C2	C7	13.546	C14	C15	13.961	C29	C30	15.097
C3	H3A	0.9900	C15	H15A	0.9500	C30	H30A	0.9900
C3	H3B	0.9900	C15	C16	13.818	C30	H30B	0.9900
C3	C4	15.383	C16	H16A	0.9500	C30	C31	15.201
C4	C5	15.315	C16	C17	13.785	C31	H31A	0.9900
C4	C19	15.289	C17	H17A	0.9500	C31	H31B	0.9900
C4	C20	15.367	C17	C18	13.913	C31	C32	15.223
C5	H5A	0.9900	C18	H18A	0.9500	C32	H32A	0.9900
C5	H5B	0.9900	C19	H19A	0.9800	C32	H32B	0.9900
C5	C6	15.133	C19	H19B	0.9800	C32	C33	15.128
C6	C7	14.626	C19	H19C	0.9800	C33	H33A	0.9900
C7	C8	15.118	C20	H20A	0.9800	C33	H33B	0.9900
C8	H8A	10.000	C20	H20B	0.9800			
C8	C9	15.423	C20	H20C	0.9800			



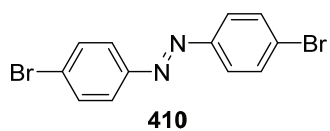
**Abbildung 726:**  $^1\text{H}$ -NMR des DHP **195** in DMSO



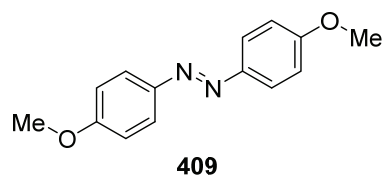
**Abbildung 727:**  $^{13}\text{C}$ -NMR des DHP **195** in DMSO



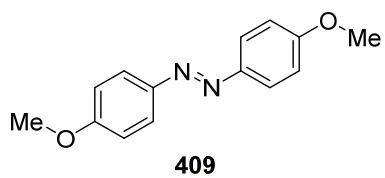
**Abbildung 728:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **410** in  $\text{CDCl}_3$



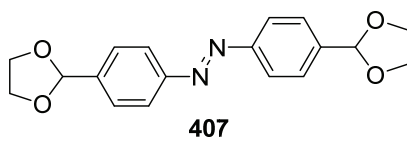
**Abbildung 729:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **410** in  $\text{CDCl}_3$



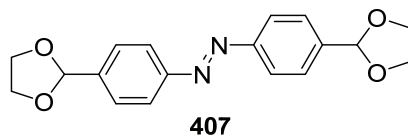
**Abbildung 730:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **409** in  $\text{CDCl}_3$



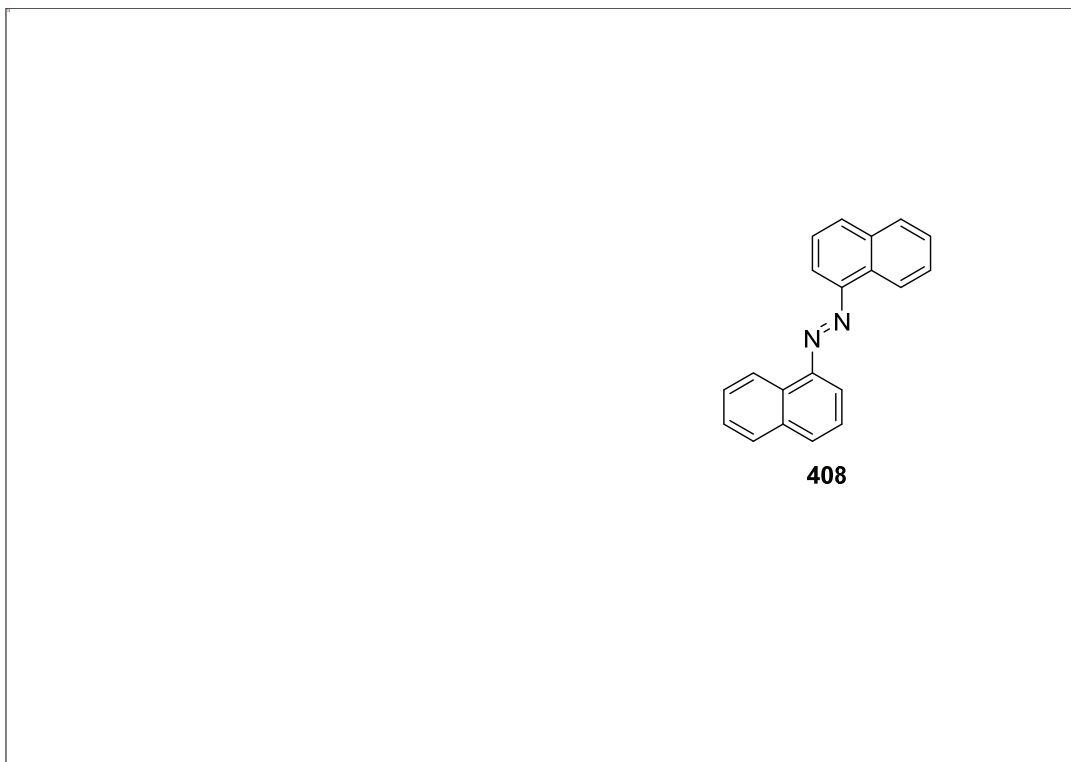
**Abbildung 731:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **409** in  $\text{CDCl}_3$



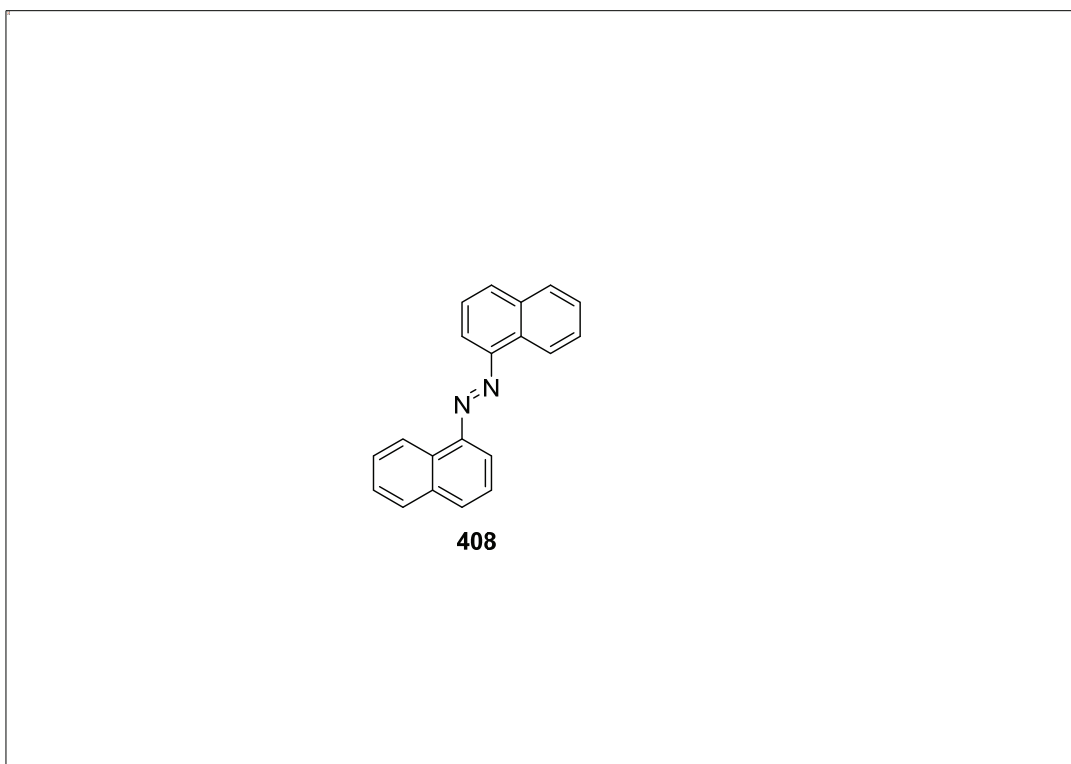
**Abbildung 732:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **407** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 733:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **407** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 734:**  $^1\text{H}$ -NMR der Verbindung **408** in  $\text{CDCl}_3$



**Abbildung 735:**  $^{13}\text{C}$ -NMR der Verbindung **408** in  $\text{CDCl}_3$